

Inside this issue: Malaria

Hundreds of cases of malaria, linked to travel, are diagnosed each year in Canada; see a summary of the latest recommendations from the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) for both prevention and treatment. Then learn about some unusual topics: the risk of invasive fungal infections after natural disasters and the new Hendra virus vaccine.

Summaries

Summary of recommendations for the prevention of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) 118

Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, McDonald P, Plourde P, Teitelbaum P, Tepper M, Schofield S and McCarthy A (Chair)

Summary of recommendations for the diagnosis and treatment of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) 131

Boggild A, Brophy J, Charlebois P, Crockett M, Geduld J, Ghesquiere W, McDonald P, Plourde P, Teitelbaum P, Tepper M, Schofield S and McCarthy A (Chair)

Recently published

Invasive fungal infections after natural disasters. Benedict K, Park BJ. Emerg Infect Dis. 2014 Mar

<http://dx.doi.org/10.3201/eid2003.131230>

The most common fungal infections following natural disasters are respiratory and wound infections.

Hendra virus vaccine, a One Health approach to protecting horse, human, and environmental health.

Middleton D, Pallister J, Klein R, Feng YR, Haining J, Arkinstall R, et al. Emerg Infect Dis. 2014 Mar.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid2003.131159>

Hendra virus (HeV), a zoonotic paramyxovirus, has been reported in humans who have been infected from horses; a vaccine for horses is under development with the potential for breaking the chain of HeV transmission from bats to horses to humans.

Useful links

World Health Organization - Management of severe malaria – A practical handbook

Third Edition, April 2013

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241548526/en/>

The Canadian Malaria Network

<http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/quinine/index-eng.php>

Malaria Fact Sheet. Public Health Agency of Canada

<http://travel.gc.ca/travelling/health-safety/diseases/malaria>



Summary of recommendations for the prevention of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT)

Boggild A¹, Brophy J², Charlebois P³, Crockett M⁴, Geduld J⁵, Ghesquiere W⁶, McDonald P⁷, Plourde P⁸, Teitelbaum P⁹, Tepper M¹⁰, Schofield S¹¹ and McCarthy A (Chair)^{12*}

¹ University Health Network, Toronto General Hospital (Toronto, ON)

² Division of Infectious Diseases, Children's Hospital of Eastern Ontario (Ottawa, ON)

³ Internal Medicine, Canadian Forces Health Services Centre (Atlantic) (Halifax, NS)

⁴ Paediatrics and Child Health, University of Manitoba (Winnipeg, MB)

⁵ Infectious Disease Prevention and Control Branch, Public Health Agency of Canada (Ottawa, ON)

⁶ Infectious Diseases and Internal Medicine, University of British Columbia (Victoria, BC)

⁷ Therapeutic Products Directorate, Health Canada (Ottawa, ON)

⁸ Faculty of Medicine, University of Manitoba (Winnipeg, MB)

⁹ Riverside Travel Medicine Clinic (Ottawa, ON)

¹⁰ Communicable Disease Control Program, Directorate of Forces Health Protection (Ottawa, ON)

¹¹ Pest Management Entomology, Directorate of Forces Health Protection (Ottawa, ON)

¹² Tropical Medicine and International Health Clinic, Division of Infectious Disease, Ottawa Hospital General Campus (Ottawa, ON)

* Corresponding author: AMcCARTHY@Ottawahospital.on.ca

Abstract

Background: On behalf of the Public Health Agency of Canada, the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) developed the *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers* for Canadian health care providers who are preparing patients for travel to malaria-endemic areas and treating travellers who have returned ill.

Objective: To provide guidelines on risk assessment and prevention of malaria

Methods: CATMAT reviewed all major sources of information on malaria prevention, as well as recent research and national and international epidemiological data, to tailor guidelines to the Canadian context. The evidence-based medicine recommendations were developed with associated rating scales for the strength and quality of the evidence.

Recommendations: Used together and correctly, personal protective measures (PPM) and chemoprophylaxis very effectively protect against malaria infection. PPM include protecting accommodation areas from mosquitoes, wearing appropriate clothing, using bed nets pre-treated with insecticide and applying topical insect repellent (containing 20%–30% DEET or 20% icaridin) to exposed skin. Selecting the most appropriate chemoprophylaxis involves assessment of the traveller's itinerary to establish his/her malaria risk profile as well as potential drug resistance issues. Antimalarials available on prescription in Canada include chloroquine (or hydroxychloroquine), atovaquone-proguanil, doxycycline, mefloquine and primaquine.

Introduction

Malaria is a serious infection caused by five different species of the genus *Plasmodium*: *falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* and *knowlesi*. Malaria is transmitted by the bite of infected female anopheline mosquitoes.

In 2009, 35% of Canadian travellers who went to a destination other than the United States visited a country that presented a risk of malaria, an increase of 131% from 2000 (1-2). Between September 2009 and September 2011, 94 cases of malaria were diagnosed among returned Canadian travellers (3).

According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), malaria risk for travellers from the United States (4-6) varied as follows:

- Highest in west Africa and parts of Oceania;
- Moderate for other parts of Africa, parts of South America and South Asia;
- Lower for much of Central America, the Caribbean, Mexico and other parts of Asia and South America;
- Minimal in urban centres of southeast Asia and Central and South America, and in large resort areas in the Caribbean and Mexico.

The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to tropical disease and health risks associated with international travel. This is a summary of the CATMAT *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers*, developed for Canadian health care providers who are preparing patients for travel to malaria-endemic areas and treating travellers who have returned ill (7). These guidelines include a full description of the recommendations on risk assessment and prevention of malaria, a disease that is still uncommon in Canada.

Methods

The Malaria Subcommittee, a working group of CATMAT, developed the guidelines. Each member is a volunteer, and none declared a relevant conflict of interest. Each chapter was updated by one to two members of the subcommittee and reviewed and approved by the full membership of CATMAT. The update was based on a thorough review of the literature. In addition, the Malaria Subcommittee reviewed all major sources of information on malaria prevention and treatment, including the World Health Organization (8), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (6) and the Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention (9). The Malaria Subcommittee reviewed recent research, and national and international epidemiological data in order to tailor the recommendations to the Canadian context. Influencing factors include drug licensure, Canadian-specific travel patterns and related malaria epidemiology, and the anticipated values and preferences of travellers and health care providers. The evidence-based medicine recommendations for prevention of malaria were developed with associated rating scales for the strength and quality of the evidence.

CATMAT has taken into consideration both the need for protection and the potential for adverse effects of chemoprophylaxis. The guidelines also emphasize the varying degrees of endemicity in different regions. The health care provider should be properly informed to be able to provide appropriate guidance for the individual traveller.

Recommendations

The evidence-based CATMAT recommendations for malaria prevention are summarized in **Table 1**. A discussion of some of the key recommendations follows.

Table 1: Evidence-based medicine recommendations for prevention of malaria

Recommendation	EBM rating ¹
1. Properly used malaria chemoprophylaxis is very effective (6).	A I
2. Travellers should receive expert advice on malaria risks and strategies to avoid mosquitoes (10).	B III
3. A detailed review of the travel itinerary to determine the expected level of malaria endemicity and duration of exposure is essential to provide an accurate risk assessment for travellers (6,10,11).	B III
4. An assessment of the traveller's health and risk tolerances is also important in making malaria prevention recommendations.	B III
5. It is very important to adhere to recommended malaria prevention practices (e.g. use of chemoprophylaxis and PPM) (12-22).	B III
6. Chloroquine (Aralen®) or hydroxychloroquine (Plaquenil®) is the drug of choice for travellers to areas with chloroquine-sensitive malaria (23).	A I
7. Atovaquone-proguanil, doxycycline or mefloquine is the drug of choice for travellers to areas with chloroquine-resistant or mefloquine-sensitive malaria (12-14,24-27).	A I
8. Atovaquone-proguanil and doxycycline are the drugs of choice for travellers to areas with mefloquine-resistant malaria.	A I
9. Primaquine is recommended for malaria chemoprophylaxis for travellers to regions with chloroquine resistance who are not willing or able to use atovaquone-proguanil, doxycycline or mefloquine.	A I
10. Standby malaria treatment with atovaquone-proguanil or quinine and doxycycline is recommended for travellers who are more than a day away from malaria diagnostic help.	C III
11. Doxycycline is an antibiotic and should never be co-administered with any live, oral bacterial vaccines. Vaccination with live oral typhoid or cholera vaccines should be completed at least three days before the first dose of chloroquine, atovaquone-proguanil or mefloquine.	B III
12. Concurrent use of chloroquine interferes with antibody response to intradermal administration of human diploid cell rabies vaccine. If intradermal rabies vaccine is administered to someone taking chloroquine, it is recommended that post-vaccine rabies antibodies be obtained to verify an adequate immunologic response.	B III
13. Use insecticide-treated bed nets.	A I
14. Use topical repellents on exposed areas of skin to prevent arthropod bites and to reduce the risk of exposure to malaria-carrying mosquitoes.	A I
15. Products registered in Canada that contain 20%–30% DEET (<i>N,N</i> -Diethyl- <i>meta</i> -toluamide) or 20% icaridin should be the first choice for Canadian travellers.	A II
16. Products that contain <i>p</i> -menthane-3,8-diol (a chemical originally derived from the lemon eucalyptus plant) and that are registered in Canada should be considered second-choice topical repellents.	A II
17. Other active ingredients currently registered in Canada (e.g. citronella and soybean oil) are either not widely available and/or do not provide sufficiently long protection times against bites. These products are <i>not</i> recommended for protecting travellers against the bites of vectors.	E II
18. Protect work and accommodation areas against mosquitoes by using screening on doors, windows and eaves (the open area between the roof and wall), eliminating holes in roofs and walls, and closing other gaps around a building.	B I
19. Wear insecticide-treated clothing.	B II
20. Wear appropriate clothing (e.g. full-length, loose-fitting and light-coloured clothing with sleeves	B III

Recommendation	EBM rating ¹
rolled down and pants tucked into socks or boots).	
21. Do not use/rely on other insecticide-based approaches, such as insecticide coils that are burned, insecticide vaporizers, aerosols and space sprays, and insecticide-treated bed sheets.	E III
22. PPM that are either ineffective or that have not been convincingly shown to be efficacious against arthropod vectors and related diseases are <i>not recommended</i> . These include electronic (ultrasonic) devices; wristbands, neckbands and ankle bands impregnated with repellents; electrocuting devices ("bug zappers"); odour-baited mosquito traps; <i>Citrosa</i> plant (geranium houseplant); orally administered vitamin B1; and skin moisturizers that do not contain an approved repellent active ingredient.	E II

¹ EBM = Evidence based medicine. The EBM ratings are as follows:

Strength of recommendation:

- A = Good evidence to support a recommendation for use
- B = Moderate evidence to support a recommendation for use
- C = Poor evidence to support a recommendation for or against use
- D = Moderate evidence to support a recommendation against use
- E = Good evidence to support a recommendation against use

Quality of evidence:

- I = Evidence from at least one properly randomized, controlled trial
- II = Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies, preferably from more than one centre; from multiple time series; or from dramatic results in uncontrolled experiments
- III = Evidence from opinions of respected authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Risk assessment

CATMAT suggests a two-component process for malaria risk assessment: an exposure assessment and a host assessment.

An **exposure assessment** evaluates the probability of being bitten by infected mosquitoes. It takes three factors into account:

- Expected level(s) of endemicity in the travel itinerary;
- Presence/predominance of *P. falciparum*;
- Duration of exposure.

A **host assessment** evaluates the traveller's health in relation to the potential hazard(s) of clinical malaria and the indications for specific malaria chemoprophylactic agents while taking into account personal preferences regarding risk management. Factors to consider include the following:

- General health of the traveller;
- Drug-drug interactions;
- Likelihood of access to appropriate medical care;
- Risk tolerance and individual preferences.

The completed risk assessment can be used to decide whether to use malaria chemoprophylaxis and which chemoprophylactic agent to prescribe:

- If malaria risk is minimal and the incidence of *P. falciparum* is nil or very low, CATMAT recommends using chemoprophylaxis (with PPM) for a stay longer than two weeks.
- If malaria risk is minimal and the incidence of *P. falciparum* is higher, CATMAT recommends chemoprophylaxis (with PPM) for a stay longer than one week.

Travellers who decide not to use chemoprophylaxis have a higher risk of malaria but lower risk of chemoprophylaxis-associated adverse effects; the opposite is true for those who decide to use it.

A country-by-country characterization of malaria transmission areas is available in the complete guidelines (7). The **Appendix** provides chemoprophylaxis recommendations for the top 25 destinations with risk of malaria transmission that are visited by Canadians.

Personal protective measures

- The risk of being bitten by a mosquito can be reduced by using physical and/or chemical barriers.
- Physical barriers:
 - Screening on doors, windows, eaves and other gaps in the building (28-30);
 - Bed nets treated with insecticide (31-33);
 - Full-length, loose-fitting and light-coloured clothing (clothes can also be treated with insecticide).
- Chemical barriers repel mosquitoes and/or kill them (34,35). The main chemical modalities currently available are topical insect repellents for use on exposed skin and insecticides that impregnate bed nets and clothing (36-40).
 - Topical repellents should contain 20%–30% DEET or 20% icaridin.
 - Alternatively, second-choice topical repellents are those containing *p*-menthane-3,8-diol that are registered in Canada.

Travellers should also be encouraged to plan activities during periods when risk is reduced (e.g. during the daytime where the principal vectors are active in the evening) and to visit areas where transmission is less likely (e.g. urban centres, highland areas > 2000 m/6500 ft).

Chemoprophylaxis

Prescribing antimalarial drugs

Prescribe antimalarial chemoprophylaxis only after completing an individual risk assessment. For detailed descriptions of chemoprophylaxis and of chemotherapy see Chapter 8 of the *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers* (7). Selecting the most appropriate chemoprophylactic agent involves the following:

1. Evaluate the traveller's exact travel itinerary to determine his or her malaria risk profile.
2. Review the advantages and disadvantages of different regimens:
 - Take into account the traveller's health status, other medications and the risks and character of adverse drug effects.
 - Consider only those medications that are least likely to exacerbate any past or present medical problem(s).
3. Present all the available options to the traveller and, unless any medication is contraindicated, let travellers choose which first-line malaria chemoprophylactic regimens they prefer.
4. Select the appropriate dosage of the medication:
 - Explain the dosing schedule, including the need to take the drug before, during and after visiting the area of risk, the desirability of taking the drug at the same time each day and advice on whether the prescribed medication should be taken with food, as well as any precautions regarding drug-specific side effects (e.g. sun exposure with doxycycline) (41-47).
5. Suggest a drug trial to check for possible medication-associated adverse reactions.
6. Discuss strategies to change medication if serious adverse effects arise during travel.
 - Advise the traveller to continue to take the prescribed malaria medication if it is well tolerated regardless of negative anecdotes about it. Long-term use of the chemoprophylactic agents currently recommended in Canada does not result in additional risks of severe adverse effects.

Discuss the importance of seeking medical advice urgently if a fever develops while the traveller is in a malaria-endemic area or within one year of leaving.

Selecting antimalarial drugs for specific regions of drug resistance

Monitor appropriate sources (e.g. Public Health Agency of Canada, CDC, ProMED) to stay abreast of new information about malaria risks before giving pre-travel care. This is especially relevant for minimal-risk regions because changes may directly affect the recommendations for chemoprophylaxis.

Table 2: Selecting antimalarial drugs for specific regions of drug resistance

Area/region (6,48-50)	Drugs of choice
Chloroquine-sensitive regions: Haiti, the Dominican Republic, Central America north of the Panama Canal, parts of Mexico, parts of South America, north Africa, parts of the Middle East, and west/central China	Chloroquine (Aralen®) Hydroxychloroquine (Plaquenil®) is an acceptable equivalent alternative (51), as are the three drugs used in chloroquine-resistant areas (see below).
Chloroquine-resistant regions: Most of sub-Saharan Africa, South America, Oceania and Asia. See below for regions that are both chloroquine- and mefloquine-resistant.	Atovaquone-proguanil (41,42,44-47,52) Doxycycline (41,42,44-47,52) Mefloquine (41,42,44-47,52)
Chloroquine- and mefloquine-resistant regions: Various countries in Asia, Africa and the Amazon basin. However, it is a significant problem only in rural, wooded regions where Thailand borders with Myanmar (Burma), Cambodia and Laos, and in southern Vietnam.	Atovaquone-proguanil (44,53,54) Doxycycline (44,53,54)

Note: See the **Appendix**, 'Top 25 countries for malaria risk and recommended chemoprophylaxis', or a more complete list in the *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria among International Travellers* (7).

Discontinuing antimalarial drugs

Fatal malaria has occurred in travellers who have discontinued all chemoprophylaxis or effective chemoprophylaxis in favour of something less protective (24,51,55,56). Discontinuation of all chemoprophylaxis is NOT a reasonable option.

Other travellers and/or health care providers may suggest changing or stopping antimalarial medication. For the most part, such advice should be ignored or questioned. Medications used in other areas of the world may be less effective, may be associated with serious adverse effects or may not be manufactured to Canadian standards. Examples include proguanil alone (Paludrine®), pyrimethamine (Daraprim®), dapsone-pyrimethamine (Maloprim®) and mefloquine-sulfadoxine-pyrimethamine (Fansimef®).

However, if the traveller experiences significant adverse events because of the chemoprophylactic agent, the medication can be changed, especially if the advice is provided by a health care provider (preferably the one who provided the initial advice).

Adherence to chemoprophylaxis

The reasons for non-adherence include lack of knowledge that malaria was a threat; fear of or past experience with adverse effects of chemoprophylactic agents; the false belief that prior malaria infections have conferred long-term immunity; the cost of medications; and confusion arising from contradictory recommendations. However, there is little information on how to enhance adherence.

Non-adherence to or suboptimal use of chemoprophylaxis and other preventive interventions is common, particularly among backpacking travellers; immigrants returning to visit their country of origin; people travelling for longer than one month; travellers aged 40 years or less; and those using chemoprophylactic agents that must be taken daily (12-21,23,25-27,57).

Health care providers themselves need to be properly informed to be able to provide appropriate guidance (58). Travellers who use one qualified information source, such as a family physician trained in travel medicine, are significantly more likely to be compliant with malaria prophylaxis than those who collect information from multiple sources that could contradict each other (58,59).

Summary

A summary of the key changes made to the 2014 Guidelines are noted in **Table 3**.

Table 3: Summary of key additions and changes to the 2014 Guidelines pertaining to prevention of malaria (7)

Additions	
1.	The addition of a length-of-stay threshold for use of malaria chemoprophylaxis so that health care providers can better tailor individualized risk assessments (see Chapter 2).
2.	A new insect repellent, 20% icaridin, is recognized as an equivalent to DEET as a first-line choice for mosquito repellent (see Chapter 3).
3.	The guidelines have been expanded for populations requiring special attention – children, migrants, expatriates and travellers visiting friends and relatives, women who are pregnant or breastfeeding, and travellers with co-morbidities (Chapter 5).
4.	A new "Malaria Card" that can be given to travellers with information about their malaria chemoprophylaxis and an important reminder to seek medical attention in the event of a fever illness after travel.
Changes	
1.	Chapter 4, "Prevention – Chemoprophylaxis Regimens," has been refined to make it easier to navigate the drug choices available. These changes include a simplified, step-wise approach to selecting malaria prophylaxis; comprehensive listings of medications and malaria risk by country/area in tabular form; and expanded explanation of the differences in approaches to malaria prophylaxis in other jurisdictions.
2.	Chapter 8, "Drugs for the Prevention and Treatment of Malaria," includes an update on primaquine use for malaria prophylaxis and prevention; additional up-to-date information on pediatric dosing of atovaquone/proguanil; and general updates to Table 8.11: Drugs (generic and trade name) for the treatment and prevention of malaria. Revisions have also been made to the following sub-sections related to malaria prevention: chloroquine and mefloquine (with increased emphasis on selection or avoidance of this drug according to individual tolerability).

Acknowledgements

CATMAT acknowledges and appreciates the contribution of Joanna Odrowaz, Elspeth Payne to the development of the summaries and Manisha Kulkarni for her contribution to the statement.

CATMAT Members: Boggild A, Brophy J, Bui YG, Crockett M, Ghesquiere W, Greenaway C, Henteleff A, Libman M, Teitelbaum P and McCarthy A (Chair).

Liaison members: Hui C (Canadian Paediatric Society) and Gershman M (US Centers for Disease Control and Prevention).

Ex-officio members: Marion D (Canadian Forces Health Services Centre, Department of National Defence), McDonald P (Division of Anti-Infective Drugs, Health Canada), Schofield S (Directorate of Force Health Protection, Department of National Defence), and Tepper M (Directorate of Force Health Protection, Department of National Defence).

Member Emeritus: Jeanes CWL.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Funding

This work was supported by the Public Health Agency of Canada.

References

- (1) World Health Organization. World Malaria Report 2012. 2012:1-195.
- (2) Geduld J, Bryson M, Straight-Caron T. Canadian Trends of International Travel and Risk of Malaria Exposure, 12th Conference of the International Society of Travel Medicine, May 8-12, 2011, Boston, US. 2011.
- (3) Boggild A, Geduld J, Libman M, Ward B, McCarthy A, Doyle P, Ghesquiere W, Vincelette J, Kuhn S, Freedman D, Kain K. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med* 2014;8(1).
- (4) Mali S, Tan KR, Arguin PM. Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance--United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2011 Apr;60(3):1-15.
- (5) Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin P. Malaria surveillance--United States, 2008. *MMWR* 2010;59(7):1-15.
- (6) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Health Information for International Travel 2012. New York: Oxford University Press; 2012.
- (7) Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria (in press). Available at: www.publications.gc.ca.
- (8) World Health Organization. International Travel and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
- (9) Bradley D, Bannister B, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention for UK Travellers. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom for 2003. *Commun Dis Public Health* 2003;6(3):180-199.
- (10) Steffen R, deBernardis C, Banos A. Travel epidemiology--a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(2):89-95.
- (11) Leder K, Black J, O'Brien D, Greenwood Z, Kain KC, Schwartz E, et al. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis* 2004 Oct;39(8):1104-1112.
- (12) Chatterjee S. Compliance of malaria chemoprophylaxis among travelers to India. *J Travel Med* 1999 Mar;6(1):7-11.
- (13) Laver SM, Wetzels J, Behrens RH. Knowledge of malaria, risk perception, and compliance with prophylaxis and personal and environmental preventive measures in travelers exiting Zimbabwe from Harare and Victoria Falls International airport. *J Travel Med* 2001 Nov-Dec;8(6):298-303.
- (14) Banerjee D, Stanley PJ. Malaria chemoprophylaxis in UK general practitioners traveling to South Asia. *J Travel Med* 2001 Jul-Aug;8(4):173-175.
- (15) Lobel HO, Baker MA, Gras FA, Stennies GM, Meerburg P, Hiemstra E, et al. Use of malaria prevention measures by North American and European travelers to East Africa. *J Travel Med* 2001 Jul-Aug;8(4):167-172.
- (16) Leonard L, VanLandingham M. Adherence to travel health guidelines: the experience of Nigerian immigrants in Houston, Texas. *J Immigr Health* 2001 Jan;3(1):31-45.

- (17) Morgan M, Figueroa-Munoz JI. Barriers to uptake and adherence with malaria prophylaxis by the African community in London, England: focus group study. *Ethn Health* 2005 Nov;10(4):355-372.
- (18) Alon D, Shitrit P, Chowers M. Risk behaviors and spectrum of diseases among elderly travelers: a comparison of younger and older adults. *J Travel Med* 2010 Jul-Aug;17(4):250-255.
- (19) Toovey S, Moerman F, van Gompel A. Special infectious disease risks of expatriates and long-term travelers in tropical countries. Part I: malaria. *J Travel Med* 2007 Jan-Feb;14(1):42-49.
- (20) Baggett HC, Graham S, Kozarsky PE, Gallagher N, Blumensaadt S, Bateman J, et al. Pretravel health preparation among US residents traveling to India to VFRs: importance of ethnicity in defining VFRs. *J Travel Med* 2009 Mar-Apr;16(2):112-118.
- (21) Piyaphanee W, Wattanagoon Y, Silachamroon U, Mansanguan C, Wichianprasat P, Walker E. Knowledge, attitudes, and practices among foreign backpackers toward malaria risk in southeast Asia. *J Travel Med* 2009 Mar-Apr;16(2):101-106.
- (22) Abraham C, Clift S, Grabowski P. Cognitive predictors of adherence to malaria prophylaxis regimens on return from a malarious region: a prospective study. *Soc Sci Med* 1999;48(11):1641-54.
- (23) Queyriaux B, Texier G, Ollivier L, Galois-Guibal L, Michel R, Meynard JB, et al. *Plasmodium vivax* malaria among military personnel, French Guiana, 1998-2008. *Emerg Infect Dis* 2011 Jul;17(7):1280-1282.
- (24) Kain KC, MacPherson DW, Kelton T, Keystone JS, Mendelson J, MacLean JD. Malaria deaths in visitors to Canada and in Canadian travellers: a case series. *CMAJ* 2001 Mar;164(5):654-659.
- (25) Landry P, Iorillo D, Darioli R, Burnier M, Genton B. Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox. *J Travel Med* 2006 Jan-Feb;13(1):8-14.
- (26) Molle I, Christensen KL, Hansen PS, Dragsted UB, Aarup M, Buhl MR. Use of medical chemoprophylaxis and antimosquito precautions in Danish malaria patients and their traveling companions. *J Travel Med* 2000 Sep-Oct;7(5):253-258.
- (27) Ollivier L, Michel R, Carlotti MP, Mahe P, Romand O, Todesco A, et al. Chemoprophylaxis compliance in a French battalion after returning from malaria-endemic area. *J Travel Med* 2008 Sep-Oct;15(5):355-357.
- (28) Lindsay SW, Jawara M, Paine K, Pinder M, Walraven GEL, Emerson PM. Changes in house design reduce exposure to malaria mosquitoes. *Trop Med Int Health* 2003;8(6):512-517.
- (29) Lindsay SW, Emerson PM, Charlwood JD. Reducing malaria by mosquito-proofing houses. *Trends Parasitol* 2002;18(11):510-514.
- (30) Njie M, Dilger E, Lindsay S, Kirby M. Importance of eaves to house entry by anopheline, but not culicine, mosquitoes. *J Med Entomol* 2009;46(3):505-10.
- (31) Christophers SR. Mosquito repellents; being a report of the work of the Mosquito Repellent Inquiry, Cambridge, 1943-5. *J Hyg* 1947;45(2):176-231.
- (32) Schoepke A, Steffen R, Gratz N. Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travelers. *J Travel Med* 1998;5(4):188-192.
- (33) Joy RJT. Malaria in American troops in the South and Southwest Pacific in World War II. *Med Hist* 1999;43(02):192-207.
- (34) Maia M, Moore S. Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. *Malar J* 2011;10:S11.
- (35) Moore SJ, Debboun M. History of insect repellents. In: Debboun M, Francis S, Strickman DA, editors. *Insect repellents: principles, methods and uses*. 1st ed.: CRC Press; 2006. p. 3-29.

- (36) Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2(CD000363).
- (37) Schreck CE, Posey K, Smith D. Durability of permethrin as a potential clothing treatment to protect against blood-feeding arthropods. *J Econ Entomol* 1978;71(3):397-400.
- (38) Schreck CE, Haile DG, Kline DL. The effectiveness of permethrin and deet, alone or in combination, for protection against *Aedes taeniorhynchus*. *Am J Trop Med Hyg* 1984;33(4):725-730.
- (39) Vaughn MF, Meshnick SR. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11(7):869-875.
- (40) Soto J, Medina F, Dember N, Berman J. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. *Clin Infect Dis* 1995 Sep;21(3):599-602.
- (41) Shanks GD, Kremsner PG, Sukwa TY, Van Der Berg JD, Shapiro TA, Scott TR, et al. Atovaquone and proguanil hydrochloride for prophylaxis of malaria. *J Travel Med* 1999;6(Suppl 1):S21-S27.
- (42) Sanchez J, DeFraités R, Sharp T, Hanson R. Mefloquine or doxycycline prophylaxis in US troops in Somalia. *Lancet* 1993;341(8851):1021-12.
- (43) Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ* 2003;169(3):209-12.
- (44) Ohrt C, Richie T, Widjaja H, Shanks G, Fitriadi J, Fryauff D, et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):963-72.
- (45) Weiss W, Oloo A, Johnson A, Koech D, Hoffman S. Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil. *J Infect Dis* 1995;171(6):1569-75.
- (46) Sukwa T, Mulenga M, Chisdaka N, Roskell N, Scott T. A randomized, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60(4):521-5.
- (47) Shanks G, Gordon D, Klotz F, Aleman G, Oloo A, Sadie D, et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):494-9.
- (48) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *CDC Health Information for International Travel* 2014. New York: Oxford University Press; 2013.
- (49) Wongsrichanalai C, Sirichaisinthop J, Karwacki JJ, Congpuong K, Miller RS, Pang L, et al. Drug resistant malaria on the Thai-Myanmar and Thai-Cambodian borders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001 Mar;32(1):41-49.
- (50) Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002 Apr;2(4):209-218.
- (51) Newman R, Parise M, Barber A, Steketee R. Malaria-related deaths among U.S. travelers, 1963-2001. *Ann Intern Med* 2004;141(7):547-55.
- (52) Lell B, Luckner D, Ndjave M, Scott T, Kremsner P. Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998;351(9104):709-13.
- (53) Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ, Hogh B, Dutoit E, Malvy D, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study. *Clin Infect Dis* 2004 Jun;38(12):1716-1723.

- (54) Krudsood S, Patel SN, Tangpukdee N, Thanachartwet W, Leowattana W, Pornpininworakij K, et al. Efficacy of atovaquone-proguanil for treatment of acute multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2007 Apr;76(4):655-658.
- (55) Humar A, Sharma S, Zoutman D, Kain KC. Fatal falciparum malaria in Canadian travellers. *CMAJ* 1997 April;156(8):1165-1167.
- (56) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria deaths following inappropriate malaria chemoprophylaxis—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001 Jul;50(28):597-599.
- (57) Pistone T, Ezzedine K, Gaudin AF, Hercberg S, Nachbaur G, Malvy D. Malaria prevention behaviour and risk awareness in French adult travellers. *Travel Med Infect Dis* 2010 Jan;8(1):13-21.
- (58) Ropers G, Du Ry van Beest Holle M, Wichmann O, Kappelmayer L, Stuben U, Schonfeld C, et al. Determinants of malaria prophylaxis among German travelers to Kenya, Senegal, and Thailand. *J Travel Med* 2008 May-Jun;15(3):162-171.
- (59) Held TK, Weinke T, Mansmann U, Trautmann M, Pohle HD. Malaria prophylaxis: identifying risk groups for non-compliance. *Q J Med* 1994 Jan;87(1):17-22.
- (60) Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Zurich. Santé-voyages: Vaccinations et mesures antipaludiques 2010. 2010; Available at: <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/03062/index.html?lang=fr>. Accessed November 18, 2010.
- (61) World Health Organization. International Travel and Health, Country List. 2011; Available at: <http://www.who.int/ith/en/>.
- (62) Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG). Empfehlungen zur Malariavorbeugung. 2011; Available at: http://www.dtg.org/uploads/media/Malaria_2011.pdf. Accessed June 12, 2011.
- (63) Office fédéral de la santé publique, Confédération suisse, Division maladies transmissibles. Paludisme (malaria) – mise à jour 2010. *OFSP* 2010;19:506-8.
- (64) Smittskyddsinstitutet. Rekommendationer för malariaprofylax 2010. 2010; Available at: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationer/?topic=smittskydd-och-sjukdomar>. Accessed November 24, 2010.
- (65) International Association for Medical Assistance to Travellers 2011. World Malaria Risk Chart. 2011; Available at: http://www.iamat.org/disease_details.cfm?id=140.
- (66) Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011 (à l'attention des professionnels de santé). 2011; Available at: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7068. Accessed June 1, 2011.

Appendix

Top 25 countries for malaria risk and recommended chemoprophylaxis (6,60-66)

	Country	Malaria transmission area	Chemoprophylaxis recommended by CATMAT*	Season	<i>Plasmodium falciparum</i> (%)
1	Uganda	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	> 85
2	Ghana	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	> 90
3	Democratic Republic of Congo	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	90
4	Burkina Faso	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	80
5	Kenya	Little to no malaria transmission at elevations > 2500 m or in Nairobi	None; use PPM	Year-round	85
		All areas at elevations < 2500 m, except Nairobi	ATQ-PG, DOXY or MFQ		
6	Zambia	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	> 90
7	Pakistan	All areas at elevations < 2000 m. Risk is due to both <i>P. vivax</i> and <i>P. falciparum</i> . Risk lower in the north, including Islamabad, especially during winter months because of cool temperatures	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	30
8	Ethiopia	No malaria transmission at elevations > 2200 m, including Addis Ababa	None	n/a	n/a
		All areas at elevations < 2200 m, including Axum (2139 m), Dire Dawa (1262 m), Harar (1848 m) and Nazret (1725 m)	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	60-70
9	Malawi	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	90
10	Niger	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	85
11	United Republic of Tanzania	At elevations < 1800 m	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	> 85
12	Mali	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	85
13	Côte d'Ivoire (Ivory Coast)	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	85
14	Burundi	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	86
15	Nigeria	All areas	ATQ-PG DOXY or MFQ	Year-round	85
16	Indonesia	No malaria transmission in Jakarta Municipality, major metropolitan areas including Ubud or major tourist resorts in Bali and Java	None	n/a	n/a

Country		Malaria transmission area	Chemoprophylaxis recommended by CATMAT*	Season	<i>Plasmodium falciparum</i> (%)
		In general, risk is higher in more easterly regions of Indonesia, in particular, the provinces of East Nusa Tenggara, Maluku, North Maluku, Papua (Irian Jaya) and West Papua. There is also risk on Lombok Island and the rural areas of Kalimantan Island (Borneo). There is a low risk of transmission in rural Java and Bali, and sporadic cases have been reported among travellers to rural areas of Bali. In the other parts of the country, there is malaria risk in some districts.	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	66
17	Mozambique	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	90
18	Sierra Leone	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	85
19	Angola	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	90
20	Liberia	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	85
21	Guinea	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	85
22	Benin	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	85
23	South Sudan	All areas	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round	90
24	India	No malaria transmission at elevations > 2000 m in parts of the states of Himachal Pradesh, Jammu and Kashmir, and Sikkim	None	n/a	n/a
		All other areas, including most urban areas such as Bombay (Mumbai) and Delhi. Risk is lower in most of the southernmost regions of India. Risk is low in central urban areas of Agra and Bangalore.	ATQ-PG, DOXY or MFQ PPM alone can be considered for stays of < 1 week in central urban areas of Delhi, Agra and Bangalore	Year-round	> 40
25	Sudan	All areas. Risk of malaria transmission is highest in the southern parts of the country. Risk is lower and follows a seasonal pattern in the north. Risk along the Red Sea coast is very limited.	ATQ-PG, DOXY or MFQ	Year-round (predominantly during wetter season in the north)	90

* Chemoprophylaxis is recommended only in the risk areas identified during the transmission season identified.

Chemoprophylaxis should always be used in conjunction with PPM.

ATQ-PG, atovaquone-proguanil; DOXY, doxycycline; MFQ, mefloquine

Summary of recommendations for the diagnosis and treatment of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT)

Boggild A¹, Brophy J², Charlebois P³, Crockett M⁴, Geduld J⁵, Ghesquiere W⁶, McDonald P⁷, Plourde P⁸, Teitelbaum P⁹, Tepper M¹⁰, Schofield S¹¹ and McCarthy A (Chair)^{12*}

¹ University Health Network, Toronto General Hospital (Toronto, ON)

² Division of Infectious Diseases, Children's Hospital of Eastern Ontario (Ottawa, ON)

³ Internal Medicine, Canadian Forces Health Services Centre (Atlantic) (Halifax, NS)

⁴ Paediatrics and Child Health, University of Manitoba (Winnipeg, MB)

⁵ Infectious Disease Prevention and Control Branch, Public Health Agency of Canada (Ottawa, ON)

⁶ Infectious Diseases and Internal Medicine, University of British Columbia (Victoria, BC)

⁷ Therapeutic Products Directorate, Health Canada (Ottawa, ON)

⁸ Faculty of Medicine, University of Manitoba (Winnipeg, MB)

⁹ Riverside Travel Medicine Clinic (Ottawa, ON)

¹⁰ Communicable Disease Control Program, Directorate of Force Health Protection (Ottawa, ON)

¹¹ Pest Management Entomology, Directorate of Forces Health Protection (Ottawa, ON)

¹² Tropical Medicine and International Health Clinic, Division of Infectious Disease, Ottawa Hospital General Campus (Ottawa, ON)

* Corresponding author: AMcCARTHY@Ottawahospital.on.ca

Abstract

Background: On behalf of the Public Health Agency of Canada, the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) developed the *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers* for Canadian health care providers who are preparing patients for travel to malaria-endemic areas and treating travellers who have returned ill. These recommendations aim to achieve appropriate diagnosis and management of malaria, a disease that is still uncommon in Canada.

Objective: To provide recommendations on the appropriate diagnosis and treatment of malaria.

Methods: CATMAT reviewed all major sources of information on malaria diagnosis and treatment, as well as recent research and national and international epidemiological data, to tailor guidelines to the Canadian context. The evidence-based medicine recommendations were developed with associated rating scales for the strength and quality of the evidence.

Recommendations: Malarial management depends on rapid identification of the disease, as well as identification of the malaria species and level of parasitemia. Microscopic identification of blood samples is both rapid and accurate but can be done only by trained laboratory technicians. Rapid diagnostic tests are widely available, are simple to use and do not require specialized laboratory equipment or training; however, they do not provide the level of parasitemia and do require verification. Polymerase chain reaction (PCR), although still limited in availability, is emerging as the gold standard for high sensitivity and specificity in identifying the species.

Severe or complicated malaria requires admission to hospital for regular monitoring of respiratory rate and pattern, coma score, and glucose and urine output, especially if the patient is unconscious. In high levels of parasitemia, exchange transfusion may be beneficial to remove infected red blood cells and toxic mediators from the circulation, and reduce the parasite load. Because of the elevated risk of severe or complicated malaria, those with a diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria should also be admitted to hospital or receive initial treatment in an observation unit.

Uncomplicated malaria is treated to cure the infection and prevent progression to severe disease. When treatment regimens are being chosen, drug tolerability, the adverse effects of drugs and the speed of therapeutic response should be considered.

Introduction

Malaria is a serious infection caused by five different species of the genus *Plasmodium*: *falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* and *knowlesi*. Malaria is transmitted by the bite of infected female anopheline mosquitoes. Infections caused by *P. falciparum* have the highest fatality rates. The overall case-fatality rate of falciparum malaria varies from about 1% to 5% and increases to 20% for those with severe malaria (1-2).

According to the World Health Organization (WHO), about 3.3 billion people were at risk of malaria in 2010, resulting in an estimated 219 million cases, of which about 80% occurred in 17 countries and of which about 40% were in India, Nigeria and the Democratic Republic of Congo (3). Malaria is still diagnosed in Canada following travel in endemic countries. The Canadian Notifiable Diseases Surveillance System, which monitors nationally notifiable infectious diseases, received reports of 4,254 cases of malaria from 2001 to 2011 (D. Taylor, Public Health Agency of Canada, unpublished data, 2013).

From August 2001 to August 2012, the Canadian Malaria Network, which facilitates rapid access to parenteral treatment of severe malaria, received reports of 195 cases of severe or complicated malaria (personal communication, A. McCarthy and J. Geduld, Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel, 2012).

The most important factors determining patient survival are early diagnosis and appropriate therapy. The majority of malaria deaths are preventable and are frequently the result of delays in diagnosis and treatment. Among the cases reported to the Canadian Malaria Network, only 20% presented to medical care within 24 hours of onset of symptoms, and 44% waited more than three days (personal communication, A. McCarthy and J. Geduld, K. Cullen and P. Arguin, US Centers for Disease Control and Prevention, 2012). Diagnosis by health care provider was delayed more than 24 hours in 34% of the cases (personal communication, A. McCarthy and J. Geduld, 2012).

This is a summary of the CATMAT *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers*, developed for Canadian health care providers who are preparing patients for travel to malaria-endemic areas and treating travellers who have returned ill (4). These guidelines include a full description of recommendations on diagnosis and treatment of malaria.

Methods

The Malaria Subcommittee, a working group of CATMAT, developed the guidelines. The process undertaken to develop them has been described previously (5). It included a review of recent research and national and international epidemiological data, and the consideration of other factors, such as malaria epidemiology, and the anticipated values and preferences of travellers and health care providers. The evidence-based medicine recommendations for the diagnosis and treatment of malaria were developed with associated rating scales for the strength and quality of the evidence.

Recommendations

The evidence-based CATMAT recommendations for malaria diagnosis and treatment are summarized in **Table 1**. A discussion of some of the key recommendations follows.

Table 1: Evidence-based medicine recommendations for the diagnosis and treatment of malaria

Recommendation	EBM ¹ rating
1. Parenteral artesunate is recommended as first-line treatment for severe <i>P. falciparum</i> malaria, with parenteral quinine as an alternative (3).	A I
2. To prevent relapses of <i>P. vivax</i> and <i>P. ovale</i> malaria, primaquine phosphate (30 mg base daily for 2 weeks) should follow chloroquine treatment (6).	B I
3. The treatments of choice for uncomplicated <i>P. falciparum</i> malaria are as follows: <ul style="list-style-type: none"> • Oral chloroquine (ONLY if from chloroquine-sensitive areas); • Oral atovaquone-proguanil (7); • Oral quinine combined with oral doxycycline or clindamycin; • Combination therapy with an artemisinin derivative (not yet available in Canada) (7). 	B II
4. Exchange transfusion may have benefits for treating hyperparasitemic cases of <i>P. falciparum</i> (8).	C III
5. Individuals in chloroquine-sensitive regions should self-treat with chloroquine and then resume or start chloroquine prophylaxis (9-11).	C III
6. In chloroquine- and/or chloroquine- and mefloquine-resistant <i>P. falciparum</i> regions, self-treatment should consist of a drug different to that used for prophylaxis, chosen from one of the following: <ul style="list-style-type: none"> a. atovaquone-proguanil (Malarone®) or b. oral quinine and doxycycline or c. artemether-lumefantrine (Coartem®), ideally purchased from a country with high standards of quality control (e.g. in Europe or the United States) so as to minimize the likelihood of using counterfeit products (10-13). 	C III
7. The use of steroids to treat severe or cerebral malaria has been associated with worse outcomes and should be avoided (14).	E I
8. A number of antimalarials are contraindicated in the treatment of malaria (self-treatment or otherwise): <ul style="list-style-type: none"> a) mefloquine (15) b) pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) (16) c) mefloquine-Fansidar (17) d) halofantrine (7) e) chloroquine-Fansidar (18). 	E II

¹ EBM = Evidence based medicine. The EBM ratings are as follows:

Strength of recommendation:

- A = Good evidence to support a recommendation for use
- B = Moderate evidence to support a recommendation for use
- C = Poor evidence to support a recommendation for or against use
- D = Moderate evidence to support a recommendation against use
- E = Good evidence to support a recommendation against use

Quality of evidence:

- I = Evidence from at least one properly randomized, controlled trial
- II = Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies, preferably from more than one centre; from multiple time series; or from dramatic results in uncontrolled experiments
- III = Evidence from opinions of respected authorities on the basis of clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Malaria Diagnosis

Malaria could be the reason for any etiologically unidentified fever that develops while a traveller is in a malaria-endemic area or up to one year after leaving, irrespective of chemoprophylaxis use (19). If a fever occurs during this time, the traveller should seek medical attention immediately and tell the health care provider about his/her travel history. Particular attention should be paid to fevers that develop in the three months following travel, as more than 90% of falciparum malaria presents during this period.

Since the disease can progress from asymptomatic infection to severe and complicated malaria and even death within 36 to 48 hours, survival of patients particularly with *P. falciparum* malaria (20) is affected by early diagnosis and correct speciation to determine the required life-saving treatment. Quantitating parasitemia is also important to determine the need for parenteral treatment, for exchange transfusion or for admission to an intensive care unit (ICU). In addition, it is important for monitoring response to treatment.

Microscopy, which involves examining thick and thin blood smears, is both rapid and accurate. A Canadian laboratory should be able to confirm the presence of a parasite and, in most cases, identify the species within one to two hours of receiving a blood specimen (21-24). However, accurate examination of a blood smear requires considerable training and experience (23,25).

Rapid diagnostic tests are simple to use and do not require any specialized laboratory equipment or skills. They are essential diagnostic tools if malaria microscopy results are not available within two hours (26). However, both positive and negative results must be verified by expert microscopy or PCR to determine the level of parasitemia and to identify the species. Note that the use of rapid diagnostic tests by travellers to self-diagnose is unreliable.

Although still limited in its availability, PCR is emerging as the gold standard for high sensitivity and specificity in speciation. It is being increasingly used for quality control (27-29).

General principles of malaria management

When managing malaria, three questions need to be answered:

1) Is this infection caused by *P. falciparum*?

Treatment varies according to the species of malaria. *P. falciparum* can cause life-threatening disease in a nonimmune host and is a medical emergency. Consider hospital admission for all nonimmune cases and for all children to ensure that antimalarial drugs are tolerated and to detect complications or early treatment failure.

2) Is this severe or complicated malaria?

In a case of *P. falciparum* and no other obvious cause of symptoms, having one or more of the following clinical or laboratory features indicates severe or complicated malaria:

Clinical manifestation	Laboratory test
Prostration/impaired consciousness	Severe anemia (hematocrit < 15%; Hb ≤ 50 g/L)
Respiratory distress	Hypoglycemia (blood glucose < 2.2 mmol/L)
Multiple convulsions	Acidosis (arterial pH < 7.25 or bicarbonate < 15 mmol/L)
Circulatory collapse	Renal impairment (creatinine > 265 μmol/L) (1)
Pulmonary edema (radiological)	Hyperlactatemia
Abnormal bleeding	Hyperparasitemia (≥ 2%)
Jaundice	—
Hemoglobinuria	—

Adapted from *Guidelines for the Treatment of Malaria*, World Health Organization, 2010 (7).

Severe malaria is usually due to *P. falciparum* infection, although it can also occur with *P. knowlesi*, and *P. vivax* can occasionally lead to severe disease.

3) Where was the infection acquired?

Appendix I of the *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria Among International Travellers* shows a country-by-country and regional characterization of malaria transmission areas (4). Malarial parasites in most of the world are drug resistant. When in doubt, treat all *P. falciparum* malaria as drug resistant.

Managing severe or complicated malaria

Severe or complicated malaria, or the inability to tolerate oral therapy, requires urgent, parenteral therapy and intensive medical management (especially in the case of children), ideally in an ICU. If possible, consult with an infectious or tropical disease expert when managing a patient with severe falciparum malaria.

The primary objective of treatment is to prevent death. Prevention of neurological deficits is also an important objective for cerebral malaria. There are several treatments:

- Parenteral artesunate is the WHO-recommended first-line treatment for severe *P. falciparum* malaria.
- Parenteral quinine can be used to treat severe or complicated malaria when parenteral artesunate is not available and is the preferred drug if the only indication for parenteral therapy is intolerance to oral therapy.
- Parenteral artesunate and quinine are available 24 hours per day through the Canadian Malaria Network (30).
- Follow parenteral administration of artesunate or quinine with oral therapy using one of the following medications:
 - Atovaquone-proguanil (unless used as malaria chemoprophylaxis);
 - doxycycline (unless used as malaria chemoprophylaxis; contraindications: pregnancy, breastfeeding, age < 8 years) (7);
 - clindamycin (only if the patient is unable to take doxycycline or atovaquone-proguanil).

Table 2 identifies the common antimalarial drugs and their indications.

Table 2: Recommendations for common antimalarial drugs

	Indication	Additional notes
Intravenous artesunate	First-line treatment of severe falciparum malaria (3,7,31) or if intravenous quinine is not tolerated.	Follow parenteral artesunate with a full course of atovaquone-proguanil (Malarone®) or doxycycline (clindamycin in pregnant women or children < 8 years) or artemisinin-based combination therapy. Patients treated with IV artesunate should have weekly CBC x 4 done. As well they should be counselled to report signs of hemolysis such as dark urine, yellowing of the skin or whites of the eyes, fever, abdominal pain, pallor, fatigue, shortness of breath and/or chest pain.
Oral artemisinin combination therapy (not yet available in Canada)	Uncomplicated falciparum malaria or when the causative species has not been identified.	

	Indication	Additional notes
Atovaquone-proguanil Trade Name: Malarone®	First-line treatment of acute, uncomplicated <i>P. falciparum</i> malaria and <i>P. vivax</i> malaria Uncomplicated malaria in adults and in children ≥ 11 kg.	
Chloroquine (or hydroxychloroquine) Trade Name: Novo-Chloroquine (or Plaquenil®), Apo-Hydroxyquine, Gen-Hydroxychloroquine)	Chloroquine-sensitive <i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> and <i>P. knowlesi</i> infections.	Suitable for all ages and in pregnancy.
Clindamycin Trade Name: (Dalacin C®), Apo-Clindamycin, Novo-Clindamycin	Clindamycin is combined with quinine to treat chloroquine- or mefloquine-resistant <i>P. falciparum</i> malaria in pregnant women, children (< 8 years) and tetracycline-intolerant adults when artemisinin-derivatives are unavailable.	Less effective than doxycycline or atovaquone-proguanil.
Doxycycline Trade Name: Vibra-Tabs™, Apo-Doxy, Doxycin, Novo-Doxylin, Nu-Doxycycline, ratio-Doxycycline	To prevent and treat chloroquine-resistant <i>P. falciparum</i> .	Contraindicated in pregnancy, while breastfeeding and in children aged < 8 years of age.
Quinine and quinidine	Parenteral quinine is used to treat severe or complicated malaria when parenteral artesunate is unavailable and is the first-line drug for those who cannot take oral therapy and do not meet any criteria for severe disease. Oral treatment using quinine with doxycycline or clindamycin is indicated for uncomplicated <i>falciparum</i> malaria and as step-down therapy after parenteral treatment of complicated malaria.	The Canadian Malaria Network recommends reserving artesunate for those with severe malaria (as defined by the WHO) and using parenteral quinine in those who do not tolerate oral therapy or are vomiting. Parenteral quinidine should only be used if the two first-line drugs are unavailable; cardiac monitoring is required.
Primaquine Trade Name: Primaquine (primaquine phosphate)	Used to prevent relapse due to <i>P. vivax</i> or <i>P. ovale</i> infection. Used as a "radical cure" to reduce the risk of relapse after the treatment of symptomatic <i>P. vivax</i> or <i>P. ovale</i> infection.	Contraindicated in people with severe G6PD deficiencies, in pregnancy and in nursing mothers if the infant is G6PD deficient.

If parenteral artesunate or quinine is indicated but is not available for more than an hour, start quinine orally (after a dose of gravel) or by nasogastric tube until the parenteral drug is available. Patients should have at least 24 hours of parenteral therapy before switching to oral therapy.

Frequent clinical observations should monitor vital signs and assess respiratory rate and pattern, coma score and urine output. Use rapid stick tests to monitor blood glucose at least every four hours. Treat seizures promptly with benzodiazepines (7). Clinically assess all patients daily until fever ends and whenever symptoms recur; for *P. falciparum* cases, repeat malaria smears daily until these are negative.

In cases with high parasitemia ($\geq 10\%$), exchange transfusion to remove infected red blood cells and toxic mediators from the circulation and reduce the parasite load may be beneficial (8,32).

Managing uncomplicated falciparum malaria

Uncomplicated falciparum malaria refers to symptomatic malaria with no evidence of severe disease or of vital organ dysfunction. Uncomplicated malaria is treated to cure the infection and prevent progression to severe disease. When choosing treatment regimens, consider drug tolerability, adverse effects of drugs and the speed of the therapeutic response.

The treatments of choice for uncomplicated *P. falciparum* malaria are as follows:

- Oral chloroquine (ONLY for those with travel to exclusively chloroquine-sensitive areas);
- Oral atovaquone-proguanil (7);
- Oral quinine combined with oral doxycycline simultaneously or sequentially, starting with quinine; if doxycycline is contraindicated, administer oral quinine and clindamycin, simultaneously or sequentially (33-34);
- Combination therapy with an artemisinin derivative (not yet available in Canada) (7).

Managing non-falciparum malaria

Conduct a clinical assessment daily until fever ends and whenever symptoms recur. For *P. vivax* infections, recurrence of asexual parasitemia less than 30 days after treatment suggests chloroquine-resistant *P. vivax*; recurrence after 30 days suggests primaquine-resistant *P. vivax*.

The treatment of choice for non-falciparum malaria outside of chloroquine-resistant regions continues to be chloroquine. The optimal chemoprophylaxis or treatment of *P. vivax* acquired in chloroquine-resistant regions is unknown, although a seven-day course of quinine is often required to cure *P. vivax* infection.

Managing undefined malaria

If fever, travel history and initial laboratory findings (low white blood count and/or platelets) suggest a diagnosis of malaria but the malaria smear is delayed for more than two hours, start a therapeutic antimalarial that is effective for the area of travel/acquisition.

Managing relapses

P. vivax and *P. ovale* have a persistent liver phase (hypnozoites) that is responsible for relapses for months or even years after exposure, even in the absence of primary symptomatic malaria infection. None of the currently recommended chemoprophylaxis regimens will prevent relapses due to *P. vivax* or *P. ovale*.

To reduce the risk of relapse after the treatment of symptomatic *P. vivax* or *P. ovale* infection, primaquine is indicated to provide a "radical cure". Initiate the primaquine radical cure after the acute febrile illness is over, but so that it overlaps with the blood schizonticide (i.e. chloroquine or quinine) (7).

Primaquine is contraindicated in people with severe G6PD deficiencies and in pregnancy. Prevent relapses in pregnancy with weekly doses of chloroquine until after delivery, when primaquine can be safely used for mothers with normal G6PD levels unless they are breastfeeding. Nursing mothers should only use primaquine if the infant has been tested and is not G6PD deficient.

P. knowlesi, a threat in southeast Asia, can be confused microscopically as *P. malariae* except that it has higher (> 1%) parasitemia. Systemic symptoms and complications can mimic *P. falciparum* malaria. Treatment with chloroquine is reportedly effective, but systemic symptoms and complications similar to those of hyperparasitemic *P. falciparum* infections require very close monitoring and careful management (25, 35), and, potentially, parenteral therapy with artesunate.

Self-treatment of presumptive malaria

Self-treatment may be a life-saving measure for 24 hours while medical attention is sought. Travellers to high-risk regions (e.g. sub-Saharan Africa, where 90% of global malaria morbidity and mortality occurs) should never rely

exclusively on self-treatment (9,21,23,25). The signs and symptoms of malaria are nonspecific, and malaria cannot be definitively diagnosed without a laboratory test (10,37,38).

Travellers at risk of malaria and unable to access medical care within 24 hours for adequate malaria treatment drugs should carry effective medication for self-treatment of presumptive malaria.

- In chloroquine-sensitive regions, self-treat with chloroquine and then resume or start chloroquine prophylaxis (9-11).
- In chloroquine- and/or chloroquine- and mefloquine-resistant *P. falciparum* regions, self-treatment requires a different drug if the traveller is taking a chemoprophylactic agent. Ideally, this should have been brought from a country with high standards of quality control to minimize the likelihood of counterfeit products:
 - Atovaquone-proguanil
 - oral quinine and doxycycline (10-11,13)
 - artemether-lumefantrine

Contraindicated malaria drugs

A number of antimalarials are *contraindicated* for the treatment of malaria (self-treatment or otherwise):

- mefloquine
- pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar)
- mefloquine-Fansidar
- halofantrine
- chloroquine-Fansidar

Summary

A summary of the key changes made to the 2014 Guidelines are noted in **Table 3**.

Table 3: Summary of key additions and changes to the 2014 Guidelines pertaining to the diagnosis and treatment of malaria (4)

Additions
1. The management of severe malaria has been updated to include new information on the use of exchange transfusion (see Chapter 7).
2. A new "Malaria Card" that can be given to travellers with information about their malaria chemoprophylaxis and an important reminder to seek medical attention in the event of a fever illness after travel.
Changes
1. Chapter 8, "Drugs for the Prevention and Treatment of Malaria," includes up-to-date information on pediatric dosing of atovaquone/proguanil; general updates to Table 8.11: Drugs (generic and trade name) for the treatment and prevention of malaria. Revisions have also been made to the following sub-sections: artemisinins, chloroquine and quinine/quinidine.
2. Change in parasitemia level to define hyperparasitemia with severe malaria: now $\geq 2\%$ from 5% in non-immune travellers.

Conclusions

Malarial management depends on rapid identification of the disease, as well as identification of the malaria species and level of parasitemia. Severe or complicated malaria requires admission to hospital. Uncomplicated malaria is treated to cure the infection and prevent progression to severe disease. Treatment varies according to the species of malaria, severity and where the malaria was acquired.

Acknowledgements

CATMAT acknowledges and appreciates the contribution of Joanna Odrowaz, Elspeth Payne to the development of the summaries and Manisha Kulkarni for her contribution to the statement.

CATMAT Members: Boggild A, Brophy J, Bui YG, Crockett M, Ghesquieres W, Greenaway C, Henteleff A, Libman M, Teitelbaum P and McCarthy A (Chair).

Liaison members: Hui C (Canadian Paediatric Society) and Gershman M (US Centers for Disease Control and Prevention).

Ex-officio members: Marion D (Canadian Forces Health Services Centre, Department of National Defence), McDonald P (Division of Anti-Infective Drugs, Health Canada), Schofield S (Directorate of Force Health Protection, Department of National Defence), and Tepper M (Directorate of Force Health Protection, Department of National Defence).

Member Emeritus: Jeanne CWL.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Funding

This work was supported by the Public Health Agency of Canada.

References

- (1) McCarthy AE, Plourde P, Kuhn S, Bodie M. Parenteral quinine for severe malaria: five year surveillance data from the Canadian Malaria Network. 10th Conference of the International Society of Travel Medicine 2007; Abstract No. FC02.01.
- (2) Murphy GS, Oldfield EC, 3rd. Falciparum malaria. *Infect Dis Clin North Am* 1996 Dec;10(4):747-775.
- (3) Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16;(3):CD005967. doi(3):CD005967.
- (4) Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria (in press). Available at: www.publications.gc.ca.
- (5) Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. Summary of recommendations for the prevention of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *Can Commun Dis Rep* 2014;40(7).
- (6) Leslie T, Mayan I, Mohammed N, Erasmus P, Kolaczinski J, Whitty CJ, et al. A randomised trial of an eight-week, once weekly primaquine regimen to prevent relapse of *Plasmodium vivax* in Northwest Frontier Province, Pakistan. *PLoS One* 2008 Aug;3(8):e2861.
- (7) World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, Second edition. 2010.

- (8) Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002 May;34(9):1192-1198.
- (9) Schlagenhauf P, Petersen E. Standby emergency treatment of malaria in travelers: experience to date and new developments. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012 May;10(5):537-546.
- (10) Nothdurft HD, Jelinek T, Pechel SM, Hess F, Maiwald H, Marschang A, et al. Stand-by treatment of suspected malaria in travellers. *Trop Med Parasitol* 1995 Sep;46(3):161-163.
- (11) Schlagenhauf P, Steffen R. Stand-by treatment of malaria in travellers: a review. *J Trop Med Hyg* 1994 Jun;97(3):151-160.
- (12) Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S, et al. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001 Jun;357(9272):1948-1950.
- (13) Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D, White NJ. The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers. *PLoS Med* 2005 Apr;2(4):e100.
- (14) Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000972.
- (15) Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991 Jul;45(1):86-91.
- (16) Roll Back Malaria Department, WHO and UNICEF. World Malaria Report. 2005.
- (17) Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996 Dec;16(4):281-286.
- (18) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA* 2007 May;297(20):2251-2263.
- (19) Mali S, Kachur SP, Arguin PM, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance--United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2012 Mar;61(2):1-17.
- (20) Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD. Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53(5):518-521.
- (21) Swales CA, Chiodini PL, Bannister BA, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. New guidelines on malaria prevention: a summary. *J Infect* 2007 Feb;54(2):107-110.
- (22) Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, Mwerinde O, et al. Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *BMJ* 2004 Nov;329(7476):1212.
- (23) Quach C, Kain K, MacPherson D, Mendelson J, MacLean J. Malaria deaths in Canadian travellers. *Can Commun Dis Rep* 1999 Mar;25(6):50-53.
- (24) Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008 Jan;46(2):165-171.
- (25) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Health Information for International Travel 2012. New York: Oxford University Press; 2012.
- (26) Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006 Nov;296(18):2234-2244.
- (27) Farcas GA, Soeller R, Zhong K, Zahirieh A, Kain KC. Real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection and characterization of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in returned travelers. *Clin Infect Dis* 2006 Mar;42(5):622-627.
- (28) Hawkes M, Kain KC. Advances in malaria diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007 Jun;5(3):485-495.

- (29) Farcas GA, Zhong KJ, Mazzulli T, Kain KC. Evaluation of the RealArt Malaria LC real-time PCR assay for malaria diagnosis. *J Clin Microbiol* 2004 Feb;42(2):636-638.
- (30) Public Health Agency of Canada. Medical Access to Quinine for Malaria Treatment Streamlined in Canada through the Canadian Malaria Network. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/quinine/index-eng.php>. Accessed March 6, 2014.
- (31) Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):717-725.
- (32) Nieuwenhuis JA, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ, Tulleken JE, van der Werf TS. Automated erythrocytapheresis in severe falciparum malaria: a critical appraisal. *Acta Trop* 2006 Jul;98(3):201-206.
- (33) World Health Organization. International travel and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
- (34) Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007 May;297(20):2264-2277.
- (35) White NJ. *Plasmodium knowlesi*: the fifth human malaria parasite. *Clin Infect Dis* 2008 Jan;46(2):172-173.
- (36) Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* 2004 Mar;363(9414):1017-1024.
- (37) Schlagenhauf P, Steffen R, Tschopp A, Van Damme P, Mittelholzer ML, Leuenberger H, et al. Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment. *Bull World Health Organ* 1995;73(2):215-221.
- (38) World Health Organization. WHO Expert Committee on Malaria: Twentieth Report. 2000 Geneva, Switzerland;892.

RMTC

Le 3 avril 2014 • Volume 40-7
ISSN 1481-8531

Dans ce numéro : Dossier sur le paludisme

Chaque année, des centaines de cas de paludisme liés à des voyages sont diagnostiqués au Canada; consultez un résumé des dernières recommandations du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) concernant la prévention et le traitement de la maladie. Puis, renseignez-vous sur certains sujets inhabituels : le risque d'infections fongiques envahissantes après des catastrophes naturelles et le nouveau vaccin contre le virus Hendra.

Résumés

Résumé des recommandations sur la prévention du paludisme du
CCMTMV 128

Boggild A., Brophy J., Charlebois P., Crockett M., Geduld J., Ghesquiere W., McDonald P., Plourde P., Teitelbaum P., Tepper M., Schofield S. et McCarthy A. (présidente)

Résumé des recommandations sur le diagnostic et le traitement du
paludisme du CCMTMV 143

Boggild A., Brophy J., Charlebois P., Crockett M., Geduld J., Ghesquiere W., McDonald P., Plourde P., Teitelbaum P., Tepper M., Schofield S. et McCarthy A. (présidente)

Publications récentes

Invasive fungal infections after natural disasters. Benedict K. et Park B. J. *Emerg Infect Dis.* Mars 2014
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2003.131230>

Les infections fongiques les plus courantes après une catastrophe naturelle sont les infections des voies respiratoires et les infections des plaies.

Hendra virus vaccine, a One Health approach to protecting horse, human, and environmental health. Middleton D., Pallister J., Klein R., Feng Y. R., Haining J., Arkinstall R. *et al. Emerg Infect Dis.* Mars 2014.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2003.131159>

Le virus Hendra (HeV), un paramyxovirus zoonotique, a été décelé chez les humains ayant été infectés par des chevaux. Un vaccin pour les chevaux est en cours d'élaboration; il aurait le potentiel de briser la chaîne de transmission du HeV des chauves-souris aux chevaux, puis aux humains.



Liens utiles

Organisation mondiale de la Santé. La prise en charge du paludisme grave – guide pratique

Troisième édition, août 2013

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241548526/fr/>

Réseau canadien sur le paludisme

<http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/quinine/index-fra.php>

Fiche de renseignements sur le paludisme. Agence de la santé publique du Canada

<http://voyage.gc.ca/voyager/sante-securite/maladies/paludisme>

Résumé des recommandations sur la prévention du paludisme du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV)

Boggild A.¹, Brophy J.², Charlebois P.³, Crockett M.⁴, Geduld J.⁵, Ghesquiere W.⁶, McDonald P.⁷, Plourde P.⁸, Teitelbaum P.⁹, Tepper M.¹⁰, Schofield S.¹¹ et McCarthy A. (présidente)^{12*}

¹ University Health Network, Toronto General Hospital (Toronto, Ont.)

² Division des maladies infectieuses, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (Ottawa, Ont.)

³ Médecine interne, Centre des services de santé des Forces canadiennes (Atlantique) (Halifax, N.-É.)

⁴ Pédiatrie et santé des enfants, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

⁵ Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada (Ottawa, Ont.)

⁶ Infectious Diseases and Internal Medicine, Université de la Colombie-Britannique (Victoria, C.-B.)

⁷ Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada (Ottawa, Ont.)

⁸ Faculté de médecine, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

⁹ Clinique santé-voyage Riverside (Ottawa, Ont.)

¹⁰ Programme de lutte contre les maladies transmissibles, Direction de la protection de la santé de la Force (Ottawa, Ont.)

¹¹ Entomologie de la lutte antiparasitaire, Direction de la protection de la santé de la Force (Ottawa, Ont.)

¹² Clinique de médecine tropicale et de santé internationale, Division des maladies infectieuses, Campus général de l'Hôpital d'Ottawa (Ottawa, Ont.)

* Auteure-ressource : AMcCARTHY@Ottawahospital.on.ca

Résumé

Contexte : Au nom de l'Agence de la santé publique du Canada, le CCMTMV a formulé les *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux* à l'intention des fournisseurs de soins de santé qui préparent les patients qui voyageront dans des régions impaludées et qui traitent les voyageurs qui sont revenus malades au pays.

Objectif : Donner des lignes directrices sur l'évaluation des risques et la prévention du paludisme.

Méthodologie : Le CCMTMV a examiné toutes les sources principales de renseignements sur la prévention du paludisme, de même que les recherches récentes et les données épidémiologiques nationales et internationales afin de proposer des lignes directrices adaptées au contexte canadien. Il a formulé ses recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves à l'aide d'échelles d'évaluation afin de déterminer le poids et la qualité des preuves.

Recommandations : Utilisées en combinaison et de manière adéquate, les mesures de protection individuelle et la chimioprophylaxie se sont avérées très efficaces pour prévenir les infections au paludisme. Ces mesures comprennent la protection des lieux d'hébergement contre les moustiques, le port de vêtements adéquats, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides au préalable et l'application d'un insectifuge topique sur la peau exposée (contenant de 20 à 30 % de DEET ou 20 % d'icaridine). Pour choisir la chimioprophylaxie la plus appropriée, il faut examiner l'itinéraire du voyageur afin de déterminer son profil de risque de paludisme ainsi que les problèmes de pharmacorésistance potentiels. Au Canada, les antipaludéens disponibles sur ordonnance sont la chloroquine (ou hydroxychloroquine), l'atovaquone/proguanil, la doxycycline, la méfloquine et la primaquine.

Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse grave causée par cinq différentes espèces de *Plasmodium* : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Le paludisme est transmis par la morsure d'un moustique anophèle femelle infecté.

En 2009, 35 % des voyageurs canadiens qui sont partis pour une destination autre que les États-Unis ont visité un pays où il existait un risque de contracter le paludisme, ce qui représente une augmentation de 131 % par rapport à l'an 2000 (1, 2). Entre les mois de septembre 2009 et septembre 2011, 94 cas de paludisme ont été diagnostiqués chez des voyageurs canadiens de retour au pays (3).

Selon les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis (CDC), le risque de contracter le paludisme pour les voyageurs américains (4-6) variait comme suit :

- Très élevé en Afrique occidentale et dans certaines régions de l'Océanie;
- Modéré dans les autres régions de l'Afrique, dans certaines régions de l'Amérique du Sud et en Asie du Sud;
- Faible dans la plupart des régions de l'Amérique centrale, dans les Caraïbes, au Mexique et dans d'autres régions d'Asie et d'Amérique du Sud;
- Minimale dans les centres urbains de l'Asie du Sud-Est et de l'Amérique centrale et du Sud, ainsi que dans les grands centres de villégiature des Caraïbes et du Mexique.

Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) donne de façon continue à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils opportuns de nature médicale, scientifique et de santé publique concernant les maladies tropicales et les risques pour la santé associés aux voyages internationaux. Il s'agit ici d'un résumé des *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux* du CCMTMV, formulées à l'intention des fournisseurs de soins de santé qui préparent les patients qui voyageront dans des régions impaludées et qui traitent les voyageurs qui sont revenus malades au pays (7). Ces lignes directrices comprennent une description complète des recommandations sur l'évaluation des risques et la prévention du paludisme, une maladie qui demeure encore peu connue au Canada.

Méthodologie

Le sous-comité sur le paludisme, un groupe de travail du CCMTMV, a élaboré les lignes directrices. Chaque membre est bénévole, et aucun d'entre eux n'a signalé de conflit d'intérêts pertinent. Chaque chapitre a été mis à jour par un ou deux membres du sous-comité, puis examiné et approuvé par tous les membres du CCMTMV. La mise à jour a été effectuée en fonction d'un examen approfondi de la littérature. En outre, le sous-comité sur le paludisme a consulté toutes les principales sources d'information en matière de prévention et de traitement du paludisme, notamment l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (8), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (6) des États-Unis et l'Advisory Committee on Malaria Prevention (Health Protection Agency) (9) du Royaume-Uni. Le sous-comité sur le paludisme a également examiné les recherches récentes ainsi que les données épidémiologiques nationales et internationales afin de proposer des recommandations adaptées au contexte canadien. Les facteurs déterminants comprennent l'homologation des médicaments, les habitudes de voyage propres aux Canadiens et l'épidémiologie du paludisme, ainsi que les valeurs et les préférences des voyageurs et des fournisseurs de soins de santé. Les recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves pour la prévention du paludisme ont été formulées à l'aide d'échelles d'évaluation afin de déterminer le poids et la qualité des preuves.

Le CCMTMV a pris en considération la nécessité de protection ainsi que les effets indésirables potentiels de la chimioprophylaxie. Les lignes directrices mettent également l'accent sur les divers degrés d'endémicité dans différentes régions. Le fournisseur de soins de santé doit être bien informé pour pouvoir conseiller chaque voyageur de manière adéquate.

Recommandations

Les recommandations du CCMTMV dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves en ce qui concerne la prévention du paludisme sont résumées dans le **Tableau 1**. Une analyse de certaines recommandations principales suivra.

Tableau 1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves en ce qui concerne la prévention du paludisme

Recommandation	Catégorie MFP ¹
1. Utilisée de façon adéquate, la chimioprophylaxie du paludisme est très efficace (6).	A I
2. Les voyageurs devraient recevoir l'avis d'un spécialiste concernant les risques de paludisme et les stratégies à employer pour éviter les moustiques (10).	B III
3. Il est essentiel d'examiner soigneusement l'itinéraire d'un voyageur et ainsi déterminer le niveau d'endémicité et la durée de l'exposition pour pouvoir lui donner une évaluation précise des risques (6, 10, 11).	B III
4. Il est également important d'évaluer la santé et la tolérance aux risques des voyageurs avant de formuler des recommandations en matière de prévention du paludisme.	B III
5. Il est très important de suivre les recommandations en matière de prévention du paludisme (p. ex. la chimioprophylaxie et les mesures de protection individuelle) (12-22).	B III
6. La chloroquine (Aralen ^{MD}) ou l'hydroxychloroquine (Plaquenil ^{MD}) sont les médicaments de choix pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où les souches de paludisme sont sensibles à la chloroquine (23).	A I
7. L'atovaquone/proguanil, la doxycycline ou la méfloquine sont des médicaments de choix pour les voyageurs qui se rendent dans des zones de résistance à la chloroquine ou de sensibilité à la méfloquine (12-14, 24-27).	A I
8. L'atovaquone/proguanil et la doxycycline sont des médicaments de choix pour les voyageurs qui se rendent dans des zones où le paludisme est résistant à la méfloquine.	A I
9. La primaquine est recommandée pour la chimioprophylaxie du paludisme chez les voyageurs qui ne veulent pas ou ne peuvent pas prendre de l'atovaquone/proguanil, de la doxycycline ou de la méfloquine dans des régions de résistance à la chloroquine.	A I
10. Le traitement de réserve par l'atovaquone/proguanil ou la quinine et la doxycycline est recommandé pour les voyageurs qui ne peuvent obtenir un diagnostic dans les 24 heures.	C III
11. La doxycycline est un antibiotique et ne devrait jamais être administrée en même temps qu'un vaccin oral vivant. L'administration de vaccins oraux vivants contre la typhoïde et le choléra doit être réalisée au moins trois jours avant la première dose de chloroquine, d'atovaquone/proguanil ou de méfloquine.	B III
12. L'emploi concomitant de chloroquine nuit à la réponse immunitaire au vaccin antirabique cultivé sur les cellules diploïdes humaines et administré par voie intradermique. Si le vaccin intradermique contre la rage est administré à une personne qui prend de la chloroquine, il est recommandé d'effectuer un dosage des anticorps contre la rage après la vaccination pour vérifier si la réponse immunitaire est adéquate.	B III
13. Utiliser des moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide.	A I
14. Appliquer un insectifuge topique sur les surfaces exposées de la peau pour se prémunir contre les morsures d'arthropodes et diminuer le risque d'exposition aux moustiques transmettant le paludisme.	A I
15. Les produits homologués au Canada qui renferment de 20 à 30 % de DEET (N,N-diéthyl-méta-toluamide) ou 20 % d'icaridine devraient être le premier choix des voyageurs canadiens.	A II
16. Les insectifuges topiques qui contiennent du p-menthane-3,8-diol (une substance chimique provenant de l'eucalyptus à odeur de citronnelle) et qui sont homologués au Canada devraient	A II

Recommandation	Catégorie MFP ¹
être considérés comme une deuxième option.	
17. D'autres ingrédients actifs actuellement homologués au Canada comme insectifuges (p. ex. la citronnelle et l'huile de soya) ne sont pas disponibles partout ou n'offrent pas une protection d'une durée suffisante contre les piqûres ou les morsures. Leur utilisation <i>n'est donc pas</i> recommandée pour protéger les voyageurs contre les morsures de vecteurs.	E II
18. Protéger les lieux de travail et d'hébergement contre les moustiques en installant des moustiquaires aux portes, aux fenêtres et aux corniches (l'espace ouvert entre le toit et le mur), en bouchant les trous dans les toits et les murs, et en cloisonnant les avant-toits et les espaces autour du bâtiment.	B I
19. Porter des vêtements imprégnés d'insecticides.	B II
20. Porter des vêtements appropriés (c'est-à-dire des vêtements pleine longueur, amples et de couleur claire, dérouler les manches et rentrer les extrémités du pantalon dans les bas ou les bottes).	B III
21. Il ne faut pas avoir recours ni se fier à des méthodes basées sur les insecticides telles que les spirales d'insecticides qui se brûlent, les insecticides en atomiseur, en aérosol et en pulvérisations spatiales, ainsi que les draps traités au moyen d'un insecticide.	E III
22. Les mesures de protection individuelle qui sont inefficaces contre les arthropodes vecteurs et les maladies connexes, ou dont l'efficacité n'a pas été démontrée de façon convaincante <i>ne sont pas</i> recommandées. Citons en exemple les dispositifs électroniques (à ultrasons), les bracelets, colliers et bandes aux chevilles imprégnés d'insectifuge, les dispositifs d'électrocution (« bug zappers »), les pièges qui attirent les moustiques par l'odeur, le citrosa (plante d'intérieur ressemblant au géranium), la vitamine B1 administrée par voie orale et les hydratants pour la peau qui ne renferment pas d'ingrédients actifs à action insectifuge approuvés.	E II

¹ MFP = Médecine fondée sur les preuves. Les catégories MFP sont les suivantes :

Force de la recommandation

- A = Données suffisantes pour recommander l'utilisation
- B = Données acceptables pour recommander l'utilisation
- C = Données insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation
- D = Données acceptables pour déconseiller l'utilisation
- E = Données suffisantes pour déconseiller l'utilisation

Qualité des preuves

- I = Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé
- II = Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisés de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou résultats spectaculaires d'expériences non comparatives
- III = Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts

Évaluation des risques

Le CCMTMV suggère un processus en deux volets pour évaluer les risques de paludisme : l'évaluation de l'exposition et l'évaluation de l'hôte.

Une **évaluation de l'exposition** permet de calculer la probabilité qu'un moustique infecté pique une personne. Elle tient compte des trois facteurs suivants :

- Les niveaux d'endémicité dans les zones de l'itinéraire de voyage;
- La présence ou la prédominance de *P. falciparum*;
- La durée de l'exposition.

Une **évaluation de l'hôte** permet de déterminer l'état de santé du voyageur lorsqu'il y a un risque potentiel de paludisme clinique ainsi que les indications relatives à l'administration de certains agents chimioprophylactiques antipaludéens, tout en tenant compte des préférences individuelles en ce qui concerne la gestion des risques. Parmi les facteurs à considérer, notons :

- L'état de santé général du voyageur;
- Les interactions médicamenteuses;
- La probabilité d'avoir accès à des soins médicaux appropriés;
- La tolérance au risque et les préférences individuelles.

Une fois terminée, l'évaluation des risques peut éclairer la décision à savoir si une chimioprophylaxie antipaludéenne est recommandée et, le cas échéant, quel est l'agent chimioprophylactique indiqué :

- Si le risque de paludisme est minimal et que l'incidence de *P. falciparum* est nulle ou très basse, le CCMTMV recommande une chimioprophylaxie (en combinaison avec les mesures de protection individuelle) pour un séjour de plus de deux semaines.
- Si le risque de paludisme est minimal et que l'incidence de *P. falciparum* est élevée, le CCMTMV recommande une chimioprophylaxie (en combinaison avec les mesures de protection individuelle) pour un séjour de plus d'une semaine.

Les voyageurs qui décident de ne pas avoir recours à une chimioprophylaxie risquent davantage de contracter le paludisme, mais courent moins de risques de subir les effets indésirables des médicaments; l'inverse est vrai pour les personnes qui ont recours à une chimioprophylaxie.

Une caractérisation pays par pays des zones de transmission du paludisme se trouve dans la version complète des lignes directrices (7). L'Annexe fournit des recommandations sur le traitement chimioprophylactique pour les 25 principales destinations présentant un risque de transmission du paludisme qui sont visitées par les Canadiens.

Mesures de protection individuelle

- Le risque qu'une personne soit piquée par un moustique peut être réduit grâce à l'utilisation de barrières physiques ou chimiques.
- Barrières physiques :
 - Moustiquaires posées sur les portes, les fenêtres, les corniches et les autres espaces présents dans l'immeuble (28-30);
 - Moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide (31-33);
 - Vêtements pleine longueur, amples et de couleur claire (les vêtements peuvent également être imprégnés d'insecticide).
- Les barrières chimiques repoussent ou tuent les moustiques (34, 35). Les principaux agents chimiques offerts sur le marché à l'heure actuelle sont les insectifuges topiques qu'on applique sur la peau exposée et les insecticides qui sont imprégnés dans les moustiquaires de lit et certains vêtements (36-40).
 - Les insecticides topiques devraient contenir de 20 à 30 % de DEET ou 20 % d'icaridine.
 - Par ailleurs, les insecticides topiques devant être considérés comme une deuxième option sont ceux qui contiennent du *p*-menthane-3,8-diol et qui sont homologués au Canada.

Les voyageurs devraient également être incités à prévoir leurs activités lors des périodes où les risques sont les plus faibles (p. ex. pendant la journée si les principaux vecteurs sont actifs en soirée) et à visiter des endroits où la transmission est la moins probable (p. ex. centres urbains, régions de hautes terres de plus de 2 000 m ou 6 500 pi).

Chimioprophylaxie

Prescription de médicaments antipaludéens

Prescrire une chimioprophylaxie antipaludéenne seulement après avoir effectué une évaluation des risques individuels. Pour obtenir des descriptions détaillées de la chimioprophylaxie et de la chimiothérapie, consulter le chapitre 8 des *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez*

les voyageurs internationaux (7). Le choix de l'agent chimioprophylactique le plus approprié s'effectue comme suit :

1. Examiner l'itinéraire de voyage précis du voyageur pour déterminer son profil de risque de paludisme.
2. Évaluer les avantages et les inconvénients des différents schémas thérapeutiques :
 - Prendre en compte l'état de santé du voyageur, les autres médicaments que celui-ci prend ainsi que les risques d'effets indésirables et la nature de ceux-ci.
 - Prendre en considération uniquement les médicaments les moins susceptibles d'exacerber un problème de santé ancien ou actuel.
3. Présenter au voyageur toutes les options possibles et, à moins qu'un médicament soit contre-indiqué, faites-lui choisir le schéma chimioprophylactique antipaludéen de première intention qu'il préfère.
4. Choisir la dose appropriée de médicament :
 - Expliquer le schéma posologique à suivre, y compris la nécessité de prendre le médicament avant, pendant et après la visite de la zone à risque, préciser l'intérêt de prendre le médicament à la même heure chaque jour, informer le voyageur à savoir s'il faut prendre le médicament avec de la nourriture, puis aborder les précautions relatives aux effets secondaires de chaque médicament (p. ex. l'exposition au soleil avec la doxycycline) (41-47).
5. Si le patient craint les effets indésirables potentiels d'un médicament, lui suggérer d'en faire l'essai.
6. Discuter avec le patient de la possibilité de changer de médicament pendant son voyage s'il éprouve alors des effets indésirables graves.
 - Indiquer au voyageur que, si un médicament antipaludéen prescrit est bien toléré, il devrait continuer de le prendre, même s'il entend des rumeurs négatives à son sujet. Rien n'indique que l'utilisation à long terme d'agents chimioprophylactiques actuellement recommandés au Canada comporte un risque additionnel d'effets indésirables graves.

Discuter de l'importance de consulter rapidement un médecin si le voyageur se met à faire de la fièvre alors qu'il voyage dans une région impaludée ou dans l'année suivant son départ.

Choix des antipaludéens pour certaines régions où le paludisme est pharmacorésistant

Avant de fournir des soins appropriés en vue d'un voyage, il faut consulter régulièrement les sources fiables (p. ex. Agence de la santé publique du Canada, CDC, ProMED) pour se tenir informé des nouveaux renseignements concernant les risques de paludisme. Cela s'applique particulièrement aux régions à risque minimal, car les changements peuvent avoir une incidence directe sur les recommandations à l'égard de la chimioprophylaxie.

Tableau 2 : Choix des antipaludéens pour certaines régions où le paludisme est pharmacorésistant

Zone/région (6, 48-50)	Médicaments de première intention
Régions où les souches sont sensibles à la chloroquine : Haïti, République dominicaine, Amérique centrale au nord du canal de Panama, régions du Mexique, régions de l'Amérique du Sud, de l'Afrique du Nord, régions du Moyen-Orient, et Chine occidentale et centrale.	Chloroquine (Aralen ^{MD}) L'hydroxychloroquine (Plaquenil ^{MD}) est une option équivalente acceptable (51), à l'instar des trois médicaments utilisés dans les zones de chloroquinorésistance (voir ci-après).
Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine : Majeure partie de l'Afrique subsaharienne, de l'Amérique du Sud, de l'Océanie et de l'Asie. Voir ci-après pour connaître les régions de résistance à la chloroquine et à	Atovaquone/proguanil (41, 42, 44-47, 52) Doxycycline (41, 42, 44-47, 52) Méfloquine (41, 42, 44-47, 52)

la méfloquine.	
Régions où les souches sont résistantes à la chloroquine et à la méfloquine : Divers pays d'Asie, d'Afrique et du bassin de l'Amazonie. Toutefois, cela pose un véritable problème uniquement dans les régions rurales et boisées situées le long de la frontière thaïlandaise avec le Myanmar (Birmanie), le Cambodge et le Laos, ainsi que dans le Vietnam du Sud.	Atovaquone/proguanil (44, 53, 54) Doxycycline (44, 53, 54)

Note : Voir l'**Annexe** du présent article « Les 25 principaux pays concernés par le risque de paludisme et où la chimioprophylaxie est recommandée », ou une liste plus complète dans le document *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux* (7).

Arrêt des médicaments antipaludéens

Des cas de décès dus au paludisme ont été recensés chez des voyageurs qui avaient délaissé toute chimioprophylaxie ou une chimioprophylaxie efficace au profit d'un autre traitement qui offrait une protection moindre (24, 51, 55, 56). Il N'est PAS recommandé d'arrêter tout traitement chimioprophylactique.

Certains voyageurs ou prestataires de soins de santé pourraient suggérer de changer d'antipaludéen ou d'arrêter d'en prendre. La plupart du temps, il est conseillé d'ignorer ou de remettre en question de tels conseils. En effet, les médicaments employés dans d'autres régions du monde peuvent être moins efficaces, entraîner de graves effets indésirables et ne pas respecter les normes canadiennes. Citons par exemple le proguanil seul (Paludrine^{MD}), la pyriméthamine (Daraprim^{MD}), les associations dapsone-pyriméthamine (Maloprim^{MD}) et méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansime^{MD}).

Cependant, si le voyageur souffre d'effets indésirables graves liés à l'agent chimioprophylactique, le médicament peut être changé, en particulier sur les conseils d'un fournisseur de soins de santé (de préférence celui qui a prescrit le médicament initial).

Observance de la chimioprophylaxie

Parmi les raisons de la non-observance figurent le fait de ne pas savoir que le paludisme est un risque, la crainte ou l'expérience passée d'effets secondaires des agents chimioprophylactiques, les fausses croyances en une immunité durable contre le paludisme qui aurait été acquise à la suite d'infections antérieures, le coût des médicaments et la confusion semée par des recommandations contradictoires. Cependant, peu d'information a été publiée sur les façons d'améliorer l'observance.

La non-observance et l'emploi sous-optimal de la chimioprophylaxie ou d'autres interventions préventives sont courants, plus particulièrement chez les grands randonneurs pédestres, les immigrants qui retournent dans leur pays d'origine, les voyageurs qui sont partis pour longtemps (plus d'un mois), les voyageurs de 40 ans ou moins et ceux qui doivent prendre des doses quotidiennes d'agents chimioprophylactiques (12-21, 23, 25-27, 57).

Quant aux prestataires de soins de santé, ils doivent être bien informés pour pouvoir bien conseiller les voyageurs (58). Les voyageurs qui font appel à une seule source d'information qualifiée (telle qu'un médecin de famille formé en médecine des voyages) sont beaucoup plus portés à suivre la prophylaxie antipaludéenne que ceux qui consultent une multitude de sources d'information possiblement contradictoires (58, 59).

Résumé

Le **Tableau 3** résume les principaux changements apportés aux lignes directrices de 2014.

Tableau 3 : Résumé des principaux ajouts et changements aux lignes directrices de 2014 concernant la prévention du paludisme (7)

Ajouts	
1.	Une durée de séjour seuil a été ajoutée pour le traitement par chimioprophylaxie, de sorte que les fournisseurs de soins de santé puissent mieux adapter l'évaluation du risque individualisée (voir le chapitre 2).
2.	Un nouvel insectifuge a été ajouté, l'icaridine à 20 %. Il est reconnu comme l'équivalent du DEET, comme choix de première intention contre les moustiques (voir le chapitre 3).
3.	Les lignes directrices ont été étendues aux sous-populations nécessitant une attention spéciale, c'est-à-dire les enfants, les migrants, les expatriés et les voyageurs visitant des amis et de la famille, les femmes enceintes ou qui allaitent, et les voyageurs souffrant de comorbidités (voir le chapitre 5).
4.	Une nouvelle fiche sur le paludisme peut être donnée aux voyageurs pour leur fournir des renseignements sur leur chimioprophylaxie antipaludéenne tout en leur rappelant de consulter un médecin en cas de fièvre après un voyage.
Changements	
1.	Le chapitre 4, « Prévention – Régimes chimioprophylactiques », a été peaufiné afin qu'il soit plus facile de comprendre les choix de médicaments à disposition. Ces modifications comprennent : une approche simplifiée et par étapes pour choisir la prophylaxie antipaludéenne; une liste exhaustive des médicaments et des risques de paludisme par pays/région, présentée sous forme de tableaux; un approfondissement de l'explication des différences entre les approches en matière de prophylaxie antipaludéenne dans d'autres territoires.
2.	Le chapitre 8, « Médicaments pour la prévention et le traitement du paludisme », comprend une mise à jour sur l'utilisation de la primaquine pour la prophylaxie et la prévention du paludisme, des renseignements actualisés sur la posologie pour les enfants de l'atovaquone et du proguanil ainsi que des mises à jour générales au tableau 8.11 : Médicaments (nom générique et commercial) pour la prévention et le traitement du paludisme. Des révisions ont également été apportées aux sous-sections relatives à la prévention du paludisme : chloroquine et méfloquine (soulignant davantage le choix ou le rejet de ce médicament en fonction de la tolérance de chacun).

Remerciements

Le CCMTMV tient à remercier Joanna Odrowaz et Elspeth Payne pour leur contribution à l'élaboration des sommaires et Manisha Kulkarni pour sa contribution à la déclaration.

Membres du CCMTMV : Boggild A., Brophy J., Bui Y. G., Crockett M., Ghesquiere W., Greenaway C., Henteleff A., Libman M., Teitelbaum P. et McCarthy A. (présidente).

Représentants chargés de la liaison : Hui C. (Société canadienne de pédiatrie) et Gershman M. (Centers for Disease Control and Prevention [É.-U.]).

Membres d'office : Marion D. (Centre des services de santé des Forces canadiennes, ministère de la Défense nationale), McDonald P. (Division des médicaments anti-infectieux, Santé Canada), Schofield S. (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale) et Tepper M. (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale).

Membre émérite : Jeanes C. W. L.

Conflit d'intérêts

Il n'y a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Financement

Ce travail a été appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- (1) Organisation mondiale de la Santé. *World Malaria Report 2012*. 2012:1-195.
- (2) Geduld J, Bryson M et Straight-Caron T. *Canadian Trends of International Travel and Risk of Malaria Exposure*, 12th Conference of the International Society of Travel Medicine, 8-12 mai 2011, Boston, É.-U., 2011.
- (3) Boggild A, Geduld J, Libman M, Ward B, McCarthy A, Doyle P, Ghesquiere W, Vincelette J, Kuhn S, Freedman D et Kain K. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med* 2014;8(1).
- (4) Mali S, Tan KR et Arguin PM. Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance – United States, 2009. *MMWR Surveill Summ*. Avril 2011;60(3):1-15.
- (5) Mali S, Steele S, Slutsker L et Arguin P. Malaria surveillance – United States, 2008. *MMWR* 2010;59(7):1-15.
- (6) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *CDC Health Information for International Travel 2012*. New York: Oxford University Press; 2012.
- (7) Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. *Canadian Recommendations for the Prevention and Treatment of Malaria* (sous presse). Accès : www.publications.gc.ca
- (8) Organisation mondiale de la Santé. *Voyages internationaux et santé*. Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la Santé; 2012.
- (9) Bradley D et Bannister B, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention for UK Travellers. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom for 2003. *Commun Dis Public Health* 2003;6(3):180-199.
- (10) Steffen R, deBernardis C et Banos A. Travel epidemiology – a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(2):89-95.
- (11) Leder K, Black J, O'Brien D, Greenwood Z, Kain KC, Schwartz E *et al*. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. *Clin Infect Dis*. Oct. 2004;39(8):1104-1112.
- (12) Chatterjee S. Compliance of malaria chemoprophylaxis among travelers to India. *J Travel Med*. Mars 1999;6(1):7-11.
- (13) Laver SM, Wetzels J et Behrens RH. Knowledge of malaria, risk perception, and compliance with prophylaxis and personal and environmental preventive measures in travelers exiting Zimbabwe from Harare and Victoria Falls International airport. *J Travel Med*. Nov.-déc. 2001;8(6):298-303.
- (14) Banerjee D et Stanley PJ. Malaria chemoprophylaxis in UK general practitioners traveling to South Asia. *J Travel Med*. Juil.-août 2001;8(4):173-175.
- (15) Lobel HO, Baker MA, Gras FA, Stennies GM, Meerburg P, Hiemstra E *et al*. Use of malaria prevention measures by North American and European travelers to East Africa. *J Travel Med*. Juil.-août 2001;8(4):167-172.
- (16) Leonard L et VanLandingham M. Adherence to travel health guidelines: the experience of Nigerian immigrants in Houston, Texas. *J Immigr Health*. Jan. 2001;3(1):31-45.

- (17) Morgan M et Figueroa-Munoz JL. Barriers to uptake and adherence with malaria prophylaxis by the African community in London, England: focus group study. *Ethn Health*. Nov. 2005;10(4):355-372.
- (18) Alon D, Shitrit P et Chowers M. Risk behaviors and spectrum of diseases among elderly travelers: a comparison of younger and older adults. *J Travel Med*. Juil.-août 2010;17(4):250-255.
- (19) Toovey S, Moerman F et van Gompel A. Special infectious disease risks of expatriates and long-term travelers in tropical countries. Part I: malaria. *J Travel Med*. Jan.-févr. 2007;14(1):42-49.
- (20) Baggett HC, Graham S, Kozarsky PE, Gallagher N, Blumensaadt S, Bateman J et al. Pretravel health preparation among US residents traveling to India to VFRs: importance of ethnicity in defining VFRs. *J Travel Med*. Mars-avril 2009;16(2):112-118.
- (21) Piyaphanee W, Wattanagoon Y, Silachamroon U, Mansanguan C, Wichianprasat P et Walker E. Knowledge, attitudes, and practices among foreign backpackers toward malaria risk in southeast Asia. *J Travel Med*. Mars-avril 2009;16(2):101-106.
- (22) Abraham C, Clift S et Grabowski P. Cognitive predictors of adherence to malaria prophylaxis regimens on return from a malarious region: a prospective study. *Soc Sci Med* 1999;48(11):1641-54.
- (23) Queyriaux B, Texier G, Ollivier L, Galois-Guibal L, Michel R, Meynard JB et al. *Plasmodium vivax* malaria among military personnel, French Guiana, 1998-2008. *Emerg Infect Dis*. Juillet 2011;17(7):1280-1282.
- (24) Kain KC, MacPherson DW, Kelton T, Keystone JS, Mendelson J et MacLean JD. Malaria deaths in visitors to Canada and in Canadian travellers: a case series. *CMAJ*. Mars 2001;164(5):654-659.
- (25) Landry P, Iorillo D, Darioli R, Burnier M et Genton B. Do travelers really take their mefloquine malaria chemoprophylaxis? Estimation of adherence by an electronic pillbox. *J Travel Med*. Jan.-févr. 2006;13(1):8-14.
- (26) Molie I, Christensen KL, Hansen PS, Dragsted UB, Aarup M et Buhl MR. Use of medical chemoprophylaxis and antimosquito precautions in Danish malaria patients and their traveling companions. *J Travel Med*. Sept.-oct. 2000;7(5):253-258.
- (27) Ollivier L, Michel R, Carlotti MP, Mahe P, Romand O, Todesco A et al. Chemoprophylaxis compliance in a French battalion after returning from malaria-endemic area. *J Travel Med*. Sept.-oct. 2008;15(5):355-357.
- (28) Lindsay SW, Jawara M, Paine K, Pinder M, Walraven GEL et Emerson PM. Changes in house design reduce exposure to malaria mosquitoes. *Trop Med Int Health* 2003;8(6):512-517.
- (29) Lindsay SW, Emerson PM et Charlwood JD. Reducing malaria by mosquito-proofing houses. *Trends Parasitol* 2002;18(11):510-514.
- (30) Njie M, Dilger E, Lindsay S et Kirby M. Importance of eaves to house entry by anopheline, but not culicine, mosquitoes. *J Med Entomol*. 2009;46(3):505-10.
- (31) Christophers SR. Mosquito repellents; being a report of the work of the Mosquito Repellent Inquiry, Cambridge, 1943-5. *J Hyg*. 1947;45(2):176-231.
- (32) Schoepke A, Steffen R et Gratz N. Effectiveness of personal protection measures against mosquito bites for malaria prophylaxis in travelers. *J Travel Med*. 1998;5(4):188-192.
- (33) Joy RJT. Malaria in American troops in the South and Southwest Pacific in World War II. *Med Hist* 1999;43(02):192-207.
- (34) Maia M et Moore S. Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. *Malar J* 2011;10:S11.

- (35) Moore SJ et Debboun M. History of insect repellents. In: Debboun M, Francis S et Strickman DA, directeurs. *Insect repellents: principles, methods and uses*. Première édition: CRC Press; 2006. p. 3-29.
- (36) Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2(CD000363).
- (37) Schreck CE, Posey K et Smith D. Durability of permethrin as a potential clothing treatment to protect against blood-feeding arthropods. *J Econ Entomol* 1978;71(3):397-400.
- (38) Schreck CE, Haile DG et Kline DL. The effectiveness of permethrin and deet, alone or in combination, for protection against *Aedes taeniorhynchus*. *Am J Trop Med Hyg* 1984;33(4):725-730.
- (39) Vaughn MF et Meshnick SR. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11(7):869-875.
- (40) Soto J, Medina F, Dember N et Berman J. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. *Clin Infect Dis*. Sept. 1995;21(3):599-602.
- (41) Shanks GD, Kreamsner PG, Sukwa TY, Van Der Berg JD, Shapiro TA, Scott TR et al. Atovaquone and proguanil hydrochloride for prophylaxis of malaria. *J Travel Med*. 1999;6(Suppl 1):S21-S27.
- (42) Sanchez J, DeFraités R, Sharp T et Hanson R. Mefloquine or doxycycline prophylaxis in US troops in Somalia. *Lancet* 1993;341(8851):1021-2.
- (43) Koren G, Matsui D et Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ* 2003;169(3):209-12.
- (44) Ohrt C, Richie T, Widjaja H, Shanks G, Fitriadi J, Fryauff D et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):963-72.
- (45) Weiss W, Oloo A, Johnson A, Koech D et Hoffman S. Daily primaquine is effective for prophylaxis against falciparum malaria in Kenya: comparison with mefloquine, doxycycline, and chloroquine plus proguanil. *J Infect Dis* 1995;171(6):1569-75.
- (46) Sukwa T, Mulenga M, Chisdaka N, Roskell N et Scott T. A randomized, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60(4):521-5.
- (47) Shanks G, Gordon D, Klotz F, Aleman G, Oloo A, Sadie D et al. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil as suppressive prophylaxis for *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):494-9.
- (48) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *CDC Health Information for International Travel* 2014. New York: Oxford University Press; 2013.
- (49) Wongsrichanalai C, Sirichaisinthop J, Karwacki JJ, Congpuong K, Miller RS, Pang L et al. Drug resistant malaria on the Thai-Myanmar and Thai-Cambodian borders. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. Mars 2001;32(1):41-49.
- (50) Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH et Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis*. Avril 2002;2(4):209-218.
- (51) Newman R, Parise M, Barber A et Steketee R. Malaria-related deaths among U.S. travelers, 1963-2001. *Ann Intern Med* 2004;141(7):547-55.
- (52) Lell B, Luckner D, Ndjave M, Scott T et Kreamsner P. Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998;351(9104):709-13.

- (53) Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ, Hogh B, Dutoit E, Malvy D *et al.* Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study. *Clin Infect Dis.* Juin 2004;38(12):1716-1723.
- (54) Krudsood S, Patel SN, Tangpukdee N, Thanachartwet W, Leowattana W, Pornpininworakij K *et al.* Efficacy of atovaquone-proguanil for treatment of acute multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* Avril 2007;76(4):655-658.
- (55) Humar A, Sharma S, Zoutman D *et al.* Fatal falciparum malaria in Canadian travellers. *CMAJ.* Avril 1997;156(8):1165-1167.
- (56) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria deaths following inappropriate malaria chemoprophylaxis – United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Juil. 2001;50(28):597-599.
- (57) Pistone T, Ezzedine K, Gaudin AF, Hercberg S, Nachbaur G *et al.* Malaria prevention behaviour and risk awareness in French adult travellers. *Travel Med Infect Dis.* Janv. 2010;8(1):13-21.
- (58) Ropers G, Du Ry van Beest Holle M, Wichmann O, Kappelmayer L, Stuben U, Schonfeld C *et al.* Determinants of malaria prophylaxis among German travelers to Kenya, Senegal, and Thailand. *J Travel Med.* Mai-juin 2008;15(3):162-171.
- (59) Held TK, Weinke T, Mansmann U, Trautmann M *et al.* Malaria prophylaxis: identifying risk groups for non-compliance. *Q J Med.* Janv. 1994;87(1):17-22.
- (60) Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Zurich. *Santé-voyages: Vaccinations et mesures antipaludiques 2010.* 2010. Accès : <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/03062/index.html?lang=fr> [consulté le 18 novembre 2010].
- (61) Organisation mondiale de la Santé. *Voyages internationaux et santé, Liste par pays.* 2011. Accès : <http://www.who.int/ith/fr/>
- (62) Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG). *Empfehlungen zur Malariavorbeugung.* 2011. Accès : http://www.dtg.org/uploads/media/Malaria_2011.pdf [consulté le 12 juin 2011].
- (63) Office fédéral de la santé publique, Confédération suisse, Division maladies transmissibles. *Paludisme (malaria) – mise à jour 2010.* OFSP 2010;19:506-8.
- (64) Smittskyddsinstitutet. *Rekommendationer för malariaprofylax 2010.* 2010. Accès : <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationer/?topic=smittskydd-och-sjukdomar> [consulté le 24 novembre 2010].
- (65) International Association for Medical Assistance to Travellers 2011. *World Malaria Risk Chart.* 2011. Accès : http://www.iamat.org/disease_details.cfm?id=140
- (66) Haut conseil de la santé publique. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011 (à l'intention des professionnels de la santé).* 2011. Accès : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7068 [consulté le 1^{er} juin 2011].

Annexe

Les 25 principaux pays concernés par le risque de paludisme et où la chimioprophylaxie est recommandée (6, 60-66)

Pays		Région de transmission du paludisme	Chimioprophylaxie recommandée par le CCMTMV*	Saison	<i>Plasmodium falciparum</i> (%)
1	Ouganda	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	> 85
2	Ghana	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	> 90
3	République démocratique du Congo	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	90
4	Burkina Faso	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	80
5	Kenya	Peu de transmission du paludisme, voire aucune, à des altitudes supérieures à 2 500 m ou à Nairobi.	Aucune; utiliser des mesures de protection individuelle	À l'année	85
		Toutes les régions jusqu'à 2 500 m d'altitude, sauf à Nairobi.	ATQ-PG, DOXY ou MFQ		
6	Zambie	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	> 90
7	Pakistan	Toutes les régions jusqu'à 2 000 m d'altitude. Risque lié à <i>P. vivax</i> et à <i>P. falciparum</i> . Le risque est plus faible dans le nord, y compris à Islamabad, surtout pendant les mois d'hiver en raison des températures froides	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	30
8	Éthiopie	Aucune transmission du paludisme à des altitudes supérieures à 2 200 m, y compris à Addis-Abeba	Aucune	s.o.	s.o.
		Toutes les régions jusqu'à 2 200 m d'altitude, y compris Axum (2 139 m), Dire Dawa (1 262 m), Harar (1 848 m) et Nazret (1 725 m)	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	60 à 70
9	Malawi	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	90
10	Niger	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	85
11	Tanzanie	À des altitudes inférieures à 1 800 m	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	> 85
12	Mali	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	85
13	Côte d'Ivoire	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	85
14	Burundi	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	86
15	Nigéria	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	85

Pays		Région de transmission du paludisme	Chimioprophylaxie recommandée par le CCMTMV*	Saison	<i>Plasmodium falciparum</i> (%)
16	Indonésie	Aucune transmission du paludisme dans la municipalité de Jakarta, dans les principales zones métropolitaines, y compris Ubud, ou dans les principaux centres de villégiature touristiques à Bali et à Java	Néant	s.o.	s.o.
		En général, le risque est plus élevé dans les régions plus orientales de l'Indonésie : notamment dans la province du Nusa Tenggara oriental, les Moluques, les Moluques du Nord, en Papouasie (Irian Jaya) et en Papouasie occidentale. Le risque existe également sur l'île de Lombok et dans les régions rurales de l'île Kalimantan (Bornéo). Le risque de transmission est faible dans les régions rurales de Java et de Bali; des cas sporadiques ont été signalés chez les voyageurs dans les régions rurales de Bali. Dans les autres parties du pays, le risque de paludisme existe dans certains districts.	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	66
17	Mozambique	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	90
18	Sierra Leone	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	85
19	Angola	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	90
20	Libéria	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	85
21	Guinée	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	85
22	Bénin	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	85
23	Soudan du Sud	Toutes les régions	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année	90
24	Inde	Aucune transmission du paludisme à plus de 2 000 m d'altitude dans certaines parties des États d'Himachal Pradesh, de Jammu-Cachemire et de Sikkim	Aucune	s.o.	s.o.
		Toutes les autres régions, y compris la plupart des zones urbaines comme Bombay (Mumbai) et Delhi. Le risque est plus faible dans la plupart des régions les plus au sud de l'Inde. Le risque est faible dans les régions urbaines centrales d'Agra et de Bangalore.	ATQ-PG, DOXY ou MFQ Des mesures de protection individuelle peuvent être envisagées pour les séjours < 1 semaine dans les régions urbaines centrales de Delhi, d'Agra et de Bangalore	À l'année	> 40

Pays		Région de transmission du paludisme	Chimioprophylaxie recommandée par le CCMTMV*	Saison	<i>Plasmodium falciparum</i> (%)
25	Soudan	Toutes les régions. Le risque de transmission du paludisme est le plus élevé dans les parties sud du pays. Le risque est plus faible et suit une tendance saisonnière dans le nord. Le risque le long du littoral de la mer Rouge est très faible.	ATQ-PG, DOXY ou MFQ	À l'année (surtout pendant la saison des pluies dans le nord)	90

* La chimioprophylaxie n'est recommandée dans les régions à risque désignées que pendant la saison de transmission indiquée.

La chimioprophylaxie doit toujours être utilisée en plus des mesures de protection individuelle.

ATQ-PG = atovaquone/proguanil; DOXY = doxycycline; MFQ = méfloquine

Résumé des recommandations sur le diagnostic et le traitement du paludisme du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV)

Boggild A.¹, Brophy J.², Charlebois P.³, Crockett M.⁴, Geduld J.⁵, Ghesquiere W.⁶, McDonald P.⁷, Plourde P.⁸, Teitelbaum P.⁹, Tepper M.¹⁰, Schofield S.¹¹ et McCarthy A. (présidente)^{12*}

¹ University Health Network, Toronto General Hospital (Toronto, Ont.)

² Division des maladies infectieuses, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (Ottawa, Ont.)

³ Médecine interne, Centre des services de santé des Forces canadiennes (Atlantique) (Halifax, N.-É.)

⁴ Pédiatrie et santé des enfants, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

⁵ Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada (Ottawa, Ont.)

⁶ Infectious Diseases and Internal Medicine, Université de la Colombie-Britannique (Victoria, C.-B.)

⁷ Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada (Ottawa, Ont.)

⁸ Faculté de médecine, Université du Manitoba (Winnipeg, Man.)

⁹ Clinique santé-voyage Riverside (Ottawa, Ont.)

¹⁰ Programme de lutte contre les maladies transmissibles, Direction de la protection de la santé de la Force (Ottawa, Ont.)

¹¹ Entomologie de la lutte antiparasitaire, Direction de la protection de la santé de la Force (Ottawa, Ont.)

¹² Clinique de médecine tropicale et de santé internationale, Division des maladies infectieuses, Campus général de l'Hôpital d'Ottawa (Ottawa, Ont.)

* Auteure-ressource : AMcCARTHY@Ottawahospital.on.ca

Résumé

Contexte : Au nom de l'Agence de la santé publique du Canada, le CCMTMV a formulé les *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux* à l'intention des fournisseurs de soins de santé qui préparent les patients qui voyageront dans des régions impaludées et qui traitent les voyageurs qui sont revenus malades au pays. L'objectif de ces recommandations consiste à effectuer un diagnostic et un traitement appropriés du paludisme, une maladie qui demeure peu connue au Canada.

Objectif : Fournir des recommandations sur le diagnostic et le traitement appropriés du paludisme.

Méthodologie : Le CCMTMV a examiné toutes les sources principales de renseignements sur le diagnostic et le traitement du paludisme, de même que les recherches récentes et les données épidémiologiques nationales et internationales afin de proposer des lignes directrices adaptées au contexte canadien. Il a formulé ses recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves à l'aide d'échelles d'évaluation afin de déterminer le poids et la qualité des preuves.

Recommandations : La prise en charge du paludisme repose sur l'identification rapide de la maladie ainsi que sur l'identification de l'espèce et le dosage de la parasitémie. L'identification microscopique des échantillons sanguins est rapide et précise, mais ne peut être effectuée que par des techniciens de laboratoire qualifiés. Les tests diagnostiques rapides sont très répandus, simples à utiliser et ne nécessitent aucun équipement de laboratoire spécialisé ni aucune formation. Cependant, ils ne permettent pas de déterminer l'ampleur de la parasitémie et doivent être vérifiés. La réaction en chaîne de la polymérase (RCP), bien que son accessibilité soit encore limitée, est de plus en plus reconnue comme l'étalon de référence à cause de sa grande sensibilité et de sa grande spécificité pour identifier l'espèce.

Toute personne atteinte de paludisme grave ou compliqué doit être hospitalisée pour que sa fréquence et son profil respiratoires, son score de coma, sa glycémie et son débit urinaire soient régulièrement surveillés, en particulier si le patient est inconscient. En cas de forte parasitémie, la transfusion d'échange (exsanguino-transfusion) peut se révéler bénéfique pour éliminer les érythrocytes infectés ou les médiateurs toxiques de la circulation et pour réduire la charge parasitaire. En raison du risque élevé de paludisme grave ou compliqué, les personnes souffrant de *Plasmodium falciparum* doivent aussi être admises à l'hôpital ou recevoir un traitement initial dans une unité d'observation.

Le traitement du paludisme non compliqué vise à guérir l'infection et prévenir la progression vers la maladie grave. Lors du choix des régimes thérapeutiques, il convient de tenir compte de la tolérabilité au médicament, du profil d'effets indésirables et de la rapidité de la réponse thérapeutique.

Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse grave causée par cinq différentes espèces de *Plasmodium* : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Le paludisme est transmis par la morsure d'un moustique anophèle femelle infecté. Les infections à *P. falciparum* sont associées aux taux de mortalité les plus élevés. Le taux de mortalité global du paludisme à *P. falciparum* varie d'environ 1 % à 5 % et grimpe pour atteindre 20 % dans les cas graves (1-2).

D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), environ 3,3 milliards de personnes dans le monde couraient un risque de paludisme en 2010; on a ainsi enregistré environ 219 millions de cas, dont 80 % dans 17 pays et approximativement 40 % en Inde, au Nigeria et en République démocratique du Congo (3). Le paludisme est encore diagnostiqué au Canada au retour de voyages dans les pays où la maladie est endémique. Le Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire, qui surveille les maladies infectieuses à déclaration obligatoire à l'échelle du pays, a été informé de 4 254 cas de paludisme entre 2001 et 2011 (D. Taylor, Agence de la santé publique du Canada, données inédites, 2013).

D'août 2001 à août 2012, le Réseau canadien sur le paludisme, qui permet d'accéder rapidement au traitement parentéral du paludisme grave, a été averti de l'existence de 195 cas de paludisme grave ou compliqué (comm. pers., A. McCarthy et J. Geduld, CCMTMV, 2012).

Les facteurs déterminants pour la survie des patients sont un diagnostic précoce et un traitement approprié. Les décès causés par le paludisme peuvent pour la plupart être évités et sont souvent attribuables aux retards dans le diagnostic et le traitement. Parmi les cas rapportés au Réseau canadien sur le paludisme, seulement 20 % des personnes atteintes se sont présentées à un établissement de soins de santé dans les 24 heures à compter de l'apparition des symptômes et 44 % ont attendu plus de trois jours (communication personnelle, A. McCarthy et J. Geduld, ainsi que K. Cullen et P. Arguin des Centers for Disease Control and Prevention [États-Unis], 2012). Le diagnostic par le fournisseur de soins de santé a été retardé de plus de 24 heures dans 34 % des cas (A. McCarthy et J. Geduld, comm. pers., 2012).

Il s'agit ici d'un résumé des *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux*, du CCMTMV, formulées à l'intention des fournisseurs de soins de santé qui préparent les patients qui voyageront dans des régions impaludées et qui traitent les voyageurs qui sont revenus malades au pays (4). Ces lignes directrices comprennent une description complète des recommandations sur le diagnostic et le traitement du paludisme.

Méthodologie

Le sous-comité sur le paludisme, un groupe de travail du CCMTMV, a élaboré les lignes directrices. Le processus mis en place pour les concevoir a été décrit précédemment (5). Il comprenait un examen des recherches récentes et des données épidémiologiques nationales et internationales ainsi que la prise en compte d'autres facteurs, comme l'épidémiologie du paludisme, ainsi que les valeurs et les préférences des voyageurs et des fournisseurs de soins de santé. Les recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves pour le diagnostic et le traitement du paludisme ont été formulées à l'aide d'échelles d'évaluation afin de déterminer le poids et la qualité des preuves.

Recommandations

Les recommandations du CCMTMV dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves en ce qui concerne le diagnostic et le traitement du paludisme sont résumées dans le **Tableau 1**. Une analyse de certaines recommandations principales suivra.

Tableau 1 : Recommandations dans le cadre d'une approche de la médecine fondée sur les preuves en ce qui concerne le diagnostic et le traitement du paludisme

Recommandation	Catégorie MFP ¹
1. L'artésunate parentéral est recommandé comme traitement de première intention du paludisme à <i>P. falciparum</i> grave, tandis que la quinine parentérale est recommandée comme traitement de remplacement (3).	A I
2. Du phosphate de primaquine (30 mg [base] par jour pendant 2 semaines) devrait être administré après un traitement par la chloroquine pour prévenir les rechutes du paludisme à <i>P. vivax</i> ou à <i>P. ovale</i> (6).	B I
3. Les traitements de choix du paludisme à <i>P. falciparum</i> non compliqué consistent en l'administration de : <ul style="list-style-type: none"> • chloroquine par voie orale (SEULEMENT chez les sujets ayant voyagé dans une région où les souches sont sensibles uniquement à la chloroquine); • atovaquone/proguanil par voie orale (7); • quinine orale combinée à de la doxycycline ou de la clindamycine par voie orale; • polythérapie par un dérivé de l'artémisinine (non encore accessible au Canada) (7). 	B III
4. La transfusion d'échange peut être utile pour traiter les cas de paludisme à <i>P. falciparum</i> hyperparasitémiq (8).	C III
5. Les personnes se rendant dans une région où le paludisme est sensible à la chloroquine devraient amorcer l'auto-traitement à la chloroquine, puis continuer ou amorcer une prophylaxie à la chloroquine (9-11).	C III
6. Dans les régions où <i>P. falciparum</i> est résistante à la chloroquine ou à la chloroquine et à la méfloquine, l'auto-traitement devrait être une solution de rechange aux médicaments utilisés à titre prophylactique; on choisira l'une des options suivantes : <ul style="list-style-type: none"> a. atovaquone/proguanil (Malarone^{MD}); b. quinine et doxycycline orales; c. artéméter/luméfantrine (Coartem^{MD}), idéalement acheté dans un pays où les normes pharmaceutiques sont rigoureuses (p. ex. en Europe ou aux États-Unis) afin de réduire au minimum le risque d'utiliser un produit contrefait (10-13). 	C III

Recommandation	Catégorie MFP ¹
7. L'usage de stéroïdes pour traiter le paludisme cérébral ou grave est associé à des issues plus défavorables et doit donc être évit é (14).	E I
8. Un certain nombre d'antipaludéens sont contre-indiqués pour le traitement du paludisme (auto-traitement ou autre) : a) méfloquine (15); b) sulfadoxine/pyriméthamine (Fansidar) (16); c) méfloquine/Fansidar (17); d) halofantrine (7); e) chloroquine/Fansidar (18).	E II

¹MFP = Médecine fondée sur les preuves. Les catégories MFP sont les suivantes :

Force de la recommandation

A = Données suffisantes pour recommander l'utilisation

B = Données acceptables pour recommander l'utilisation

C = Données insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation

D = Données acceptables pour déconseiller l'utilisation

E = Données suffisantes pour déconseiller l'utilisation

Qualité des preuves

I = Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé

II = Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai clinique bien conçu, sans randomisation, d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisés de préférence dans plus d'un centre, à partir de plusieurs séries chronologiques, ou résultats spectaculaires d'expériences non comparatives

III = Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts

Diagnostic du paludisme

Le paludisme pourrait expliquer l'apparition d'une fièvre dont la cause est inconnue qui se manifeste chez un voyageur en visite dans une région impaludée ou jusqu'à un an après son départ d'une telle région, indépendamment de l'utilisation d'une chimioprophylaxie (19). Si le voyageur présente de la fièvre durant cette période, il doit se faire examiner immédiatement par un médecin et l'informer de ses antécédents de voyage. Il faut être particulièrement attentif aux fièvres qui se déclarent dans les trois mois suivant le retour d'un voyage, car plus de 90 % des cas de paludisme à *P. falciparum* surviennent au cours de cette période.

Puisque la maladie peut évoluer de l'infection asymptomatique à la maladie grave, avec complications, et même entraîner la mort en l'espace de 36 à 48 heures, la survie des patients ayant contracté le paludisme, particulièrement le paludisme à *P. falciparum* (20), repose sur l'établissement d'un diagnostic précoce et la nécessité de bien identifier l'espèce afin de choisir le traitement adéquat qui pourra sauver leur vie. Le dosage de la parasitémie est également important pour déterminer si un traitement parentéral, une transfusion d'échange ou une admission à l'unité de soins intensifs sont nécessaires. De plus, il est important de surveiller la réponse au traitement.

L'examen microscopique de frottis sanguins (étalement mince et goutte épaisse) est à la fois rapide et précis. Un laboratoire canadien devrait être en mesure de confirmer la présence du parasite et, dans la plupart des cas, de déterminer l'espèce en cause, moins de 1 à 2 heures après la réception d'un échantillon sanguin (21-24). Il faut toutefois beaucoup de formation et d'expérience pour bien analyser les frottis sanguins (23, 25).

Les tests diagnostiques rapides sont simples à utiliser et n'exigent pas de matériel de laboratoire spécialisé ni de compétences particulières. Ce sont des outils diagnostiques essentiels si l'on ne peut obtenir les résultats de la microscopie pour le paludisme en moins de 2 heures (26). Cependant, les résultats positifs ou négatifs doivent être vérifiés par microscopie spécialisée ou réaction de polymérisation en chaîne (RCP) pour déterminer

l'ampleur de la parasitémie et identifier l'espèce. Veuillez noter que les tests diagnostiques rapides utilisés par les voyageurs pour établir eux-mêmes un diagnostic ne sont pas fiables.

Bien que son accessibilité soit encore limitée, la RCP est de plus en plus reconnue comme l'étalon de référence à cause de sa grande sensibilité et de sa grande spécificité pour identifier l'espèce. Son utilisation ne cesse de croître pour le contrôle de la qualité (27-29).

Principes généraux de la prise en charge du paludisme

Lors de la prise en charge du paludisme, il convient de répondre à trois questions :

1) Cette infection est-elle causée par *P. falciparum*?

Le traitement varie selon l'espèce de plasmodies en cause. *P. falciparum* peut menacer le pronostic vital d'un hôte non immun et est une urgence médicale. Envisager d'hospitaliser tous les sujets non immunisés et tous les enfants pour s'assurer qu'ils tolèrent les antipaludéens et pour détecter les complications ou un échec thérapeutique précoce.

2) S'agit-il de paludisme grave ou compliqué?

En présence de *P. falciparum* et en l'absence de toute autre cause évidente expliquant les symptômes, l'observation d'une ou plusieurs des caractéristiques cliniques ou biologiques suivantes indique qu'il s'agit d'un cas de paludisme grave ou compliqué :

Manifestation clinique	Analyse de laboratoire
Prostration/troubles de la conscience	Anémie grave (Hct < 15 %; Hb ≤ 50 g/L)
Détresse respiratoire	Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/L)
Convulsions multiples	Acidose (pH artériel < 7,25 ou bicarbonate < 15 mmol/L)
Collapsus cardiovasculaire	Insuffisance rénale (créatinine > 265 µmol/L) (1)
Œdème pulmonaire (examen radiologique)	Hyperlactatémie
Saignement anormal	Hyperparasitémie (≥ 2 %)
Ictère	—
Hémoglobinurie	—
Adapté à partir des <i>Directives pour le traitement du paludisme</i> , Organisation mondiale de la Santé, 2010 (7).	

Le paludisme grave est habituellement attribuable à une infection à *P. falciparum*, bien qu'il puisse être aussi causé par *P. knowlesi*. De plus, *P. vivax* peut parfois être à l'origine du paludisme grave.

3) Où l'infection a-t-elle été contractée?

L'annexe I des *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (malaria) chez les voyageurs internationaux* montre une caractérisation régionale et pays par pays des zones de transmission du paludisme (4). Les parasites du paludisme de presque partout dans le monde sont résistants aux médicaments. En cas de doute, traiter tous les cas de paludisme à *P. falciparum* comme s'ils étaient résistants aux médicaments.

Prise en charge du paludisme grave ou compliqué

Le paludisme grave ou compliqué *ou encore l'incapacité à tolérer un traitement oral*, exige un traitement urgent par voie parentérale et une prise en charge médicale intensive (particulièrement dans le cas des enfants), idéalement dans une unité de soins intensifs. Dans la mesure du possible, consultez un spécialiste en maladies tropicales ou infectieuses lorsqu'il s'agit de prendre en charge un patient atteint de paludisme à *P. falciparum* grave.

L'objectif principal du traitement consiste à éviter le décès du patient. La prévention des déficiences neurologiques est également un objectif important du traitement du paludisme cérébral. Il existe plusieurs traitements :

- L'artésunate parentéral constitue le traitement de première intention du paludisme à *P. falciparum* grave recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé.
- La quinine parentérale peut être utilisée pour traiter le paludisme grave ou compliqué lorsque l'artésunate parentéral n'est pas accessible. Elle est le médicament de choix si la seule indication pour le traitement parentéral est l'intolérance au traitement oral.
- L'artésunate ou la quinine parentéraux sont accessibles 24 heures sur 24 par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme (30).
- À la suite de l'administration parentérale de l'artésunate ou de la quinine, administrer un traitement oral par l'un des médicaments suivants :
 - atovaquone/proguanil (à moins que ces médicaments aient été utilisés en tant que chimioprophylaxie antipaludéenne);
 - doxycycline (à moins que ce médicament ait été utilisé en tant que chimioprophylaxie antipaludéenne; contre-indications : femmes enceintes ou qui allaitent et enfants de moins de 8 ans) (7);
 - clindamycine (seulement si le patient est incapable de prendre la doxycycline ou l'association atovaquone/proguanil).

Le **Tableau 2** présente les antipaludéens courants et leurs indications.

Tableau 2 : Recommandations concernant les antipaludéens courants

	Indication	Remarques additionnelles
Artésunate par voie intraveineuse	Traitement de première intention du paludisme à <i>P. falciparum</i> (3, 7, 31) grave ou en cas d'intolérance à la quinine administrée par voie intraveineuse.	<p>Administrer un traitement complet par l'atovaquone/proguanil (Malarone^{MD}), la doxycycline (clindamycine chez les femmes enceintes ou les enfants < 8 ans) ou une polythérapie à base d'artémisinine à la suite de l'administration parentérale de l'artésunate.</p> <p>Il faudrait effectuer un hémogramme hebdomadairement pendant quatre semaines aux patients qui reçoivent de l'artésunate en intraveineuse. En outre, ils devraient être encouragés à déclarer des signes d'hémolyse : urine foncée, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, fièvre, douleur abdominale, pâleur, fatigue, essoufflement ou douleurs thoraciques.</p>
Polythérapie orale par l'artémisinine (non encore accessible au	Paludisme à <i>P. falciparum</i> non compliqué ou lorsque l'espèce en cause n'a pas été identifiée	

	Indication	Remarques additionnelles
Canada)		
Atovaquone/proguanil Nom commercial : Malarone ^{MD}	Traitement de première intention du paludisme aigu non compliqué à <i>P. falciparum</i> ou à <i>P. vivax</i> Paludisme non compliqué chez les adultes et les enfants ≥ 11 kg.	
Chloroquine (ou hydroxychloroquine) Nom commercial : Novo-Chloroquine (ou Plaquenil ^{MD} , Apo-Hydroxyquine, Gen-Hydroxychloroquine)	Infections à <i>P. falciparum</i> , à <i>P. vivax</i> , à <i>P. ovale</i> , à <i>P. malariae</i> ou à <i>P. knowlesi</i> sensibles à la chloroquine.	Convient aux sujets de tous les âges et aux femmes enceintes.
Clindamycine Nom commercial : (Dalacin C ^{MD}), Apo-Clindamycin, Novo-Clindamycin	La clindamycine est administrée en association avec la quinine pour traiter le paludisme à <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine ou à la méfloquine chez les femmes enceintes, les enfants (< 8 ans) et les adultes intolérants à la tétracycline lorsqu'il est impossible d'avoir accès à des dérivés de l'artémisinine.	Moins efficace que la doxycycline ou l'association atovaquone/proguanil.
Doxycycline Nom commercial : Vibra-Tabs ^{MD} , Apo-Doxy, Doxycin, Novo-Doxylin, Nu-Doxycycline, ratio-Doxycycline	Pour prévenir et traiter le paludisme à <i>P. falciparum</i> résistant à la chloroquine.	Contre-indications : Femmes enceintes ou qui allaitent et enfants < 8 ans.
Quinine et quinidine	La quinine parentérale est utilisée pour traiter le paludisme grave ou compliqué lorsque l'artésunate parentérale n'est pas accessible et comme médicament de première intention chez les sujets qui ne peuvent pas recevoir le traitement oral ou qui ne satisfont pas aux critères du paludisme grave. Le traitement oral par la quinine en association avec la doxycycline ou la clindamycine est indiqué dans le cas du paludisme à <i>P. falciparum</i> non compliqué et comme traitement dégressif à la suite d'un traitement parentéral du paludisme compliqué.	Le Réseau canadien sur le paludisme recommande de limiter l'utilisation de l'artésunate aux patients atteints de paludisme grave (tel qu'il est défini par l'Organisation mondiale de la Santé) et d'utiliser la quinine parentérale chez les sujets intolérants à la thérapie orale ou ceux chez qui ce traitement provoque des vomissements. La quinidine parentérale ne doit être utilisée que si les deux médicaments de première intention ne sont pas disponibles. Une surveillance de la fonction cardiaque est requise.
Primaquine Nom commercial : Primaquine (phosphate de primaquine)	Utilisée pour prévenir les rechutes d'infections à <i>P. vivax</i> ou à <i>P. ovale</i> . Utilisée comme « traitement radical » pour réduire le risque de rechute après le traitement d'une infection symptomatique à <i>P. vivax</i> ou à <i>P. ovale</i> .	Contre-indiquée chez les sujets présentant un déficit grave en G-6-PD, les femmes enceintes et les femmes qui allaitent si le nourrisson présente un déficit en G-6-PD.

Si la quinine ou l'artésunate parentéraux sont indiqués mais que l'on ne peut y avoir accès dans un délai d'une heure, un traitement oral par la quinine doit être amorcé (après l'administration d'une dose de Gravol) ou encore de la quinine peut être administrée par une sonde nasogastrique en attendant le traitement parentéral. Les patients doivent recevoir le traitement parentéral pendant au moins 24 heures avant de passer au traitement oral.

L'état du malade devrait être observé fréquemment pour surveiller les signes vitaux et évaluer la fréquence et le profil respiratoires, le score de coma et le débit urinaire. Utiliser des tests rapides (bâtonnets) pour mesurer la glycémie au moins à toutes les quatre heures. Traiter rapidement les crises d'épilepsie par des benzodiazépines (7). Réaliser chaque jour une évaluation clinique de tous les patients jusqu'à la disparition de la fièvre et chaque fois qu'il y a récurrence des symptômes. Dans les cas de paludisme à *P. falciparum*, effectuer chaque jour des frottis jusqu'à ce que les résultats soient négatifs.

Lorsque le paludisme s'accompagne d'une forte parasitémie ($\geq 10\%$), une transfusion d'échange employée pour éliminer les érythrocytes infectés ou les médiateurs toxiques de la circulation et pour réduire la charge parasitaire peut se révéler bénéfique (8, 32).

Prise en charge du paludisme à *P. falciparum* non compliqué

On entend par paludisme non compliqué un paludisme symptomatique qui ne s'accompagne d'aucun signe de maladie grave ou de dysfonctionnement d'organes vitaux. Le traitement du paludisme non compliqué vise à guérir l'infection et à prévenir la progression vers la maladie grave. Lorsqu'on choisit des régimes thérapeutiques, il convient de tenir compte de la tolérabilité au médicament, du profil d'effets indésirables et de la rapidité de la réponse thérapeutique.

Les traitements de choix du paludisme à *P. falciparum* non compliqué consistent en l'administration de :

- chloroquine par voie orale (SEULEMENT chez les sujets ayant voyagé dans une région où les souches sont sensibles uniquement à la chloroquine);
- atovaquone/proguanil par voie orale (7);
- quinine par voie orale administrée en association avec la doxycycline par voie orale soit en même temps, soit l'une après l'autre (en commençant par la quinine); si la doxycycline est contre-indiquée, administrer la quinine et la clindamycine par voie orale soit en même temps, soit l'une après l'autre (33-34);
- polythérapie par un dérivé de l'artémisinine (non encore accessible au Canada) (7).

Prise en charge du paludisme dû à une espèce autre que *P. falciparum*

Réaliser chaque jour une évaluation clinique jusqu'à la disparition de la fièvre et chaque fois qu'il y a récurrence des symptômes. Dans le cas des infections à *P. vivax*, une récurrence de la parasitémie asexuée moins de 30 jours après le traitement indique qu'il s'agit d'une infection à *P. vivax* chloroquino-résistante; une récurrence après 30 jours évoque une résistance de *P. vivax* à la primaquine.

La chloroquine demeure le traitement de choix pour le paludisme causé par une espèce autre que *P. falciparum* dans les régions où cette souche n'est pas résistante à la chloroquine. On ignore en quoi consiste la chimioprophylaxie ou le traitement optimal du paludisme à *P. vivax* contracté dans une région où la souche est résistante à la chloroquine, bien qu'un traitement de sept jours par la quinine soit souvent requis pour guérir l'infection à *P. vivax*.

Prise en charge du paludisme dû à une espèce non identifiée

Si la présence de fièvre, les antécédents de voyages et les données initiales de laboratoire (faible numération leucocytaire ou plaquettaire) évoquent un diagnostic de paludisme et si le frottis sanguin est retardé plus de deux heures, il convient d'amorcer un traitement antipaludéen efficace en fonction de la région où l'infection a été contractée ou du type de paludisme contracté.

Prise en charge des rechutes

P. vivax et *P. ovale* ont un stade hépatique persistant (hypnozoïtes) qui est à l'origine des rechutes pouvant survenir pendant des mois et même des années après l'exposition, même en l'absence d'une infection symptomatique primaire au paludisme. Aucun des régimes chimioprophylactiques actuellement recommandés ne permet de prévenir les rechutes causées par *P. vivax* ou *P. ovale*.

Afin de réduire le risque de rechute après le traitement d'une infection symptomatique à *P. vivax* ou à *P. ovale*, la primaquine est indiquée comme « traitement radical ». Une fois la maladie fébrile aiguë disparue, amorcer le traitement radical par la primaquine de manière à ce qu'il chevauche le traitement par un schizonticide sanguin (c.-à-d. chloroquine ou quinine) (7).

La primaquine est contre-indiquée chez les sujets présentant un déficit grave en G-6-PD et chez les femmes enceintes. On peut prévenir les rechutes chez les femmes enceintes par l'administration de doses hebdomadaires de chloroquine jusqu'à l'accouchement. Par la suite, on peut prescrire sans danger de la primaquine aux mères dont le taux de G-6-PD est normal, à moins qu'elles allaitent. Les mères qui allaitent ne peuvent recevoir la primaquine que si le nourrisson a été soumis à des examens et que les résultats indiquent qu'il ne présente aucun déficit en G-6-PD.

P. knowlesi, qui représente une menace en Asie du Sud-Est, peut être confondue au microscope avec *P. malariae*, exception faite de son taux de parasitémie plus élevé (> 1 %). Les complications et les symptômes généraux peuvent ressembler à ceux du paludisme à *P. falciparum*. Le traitement par la chloroquine serait efficace, semble-t-il, mais il faut surveiller très étroitement et traiter soigneusement les complications et les symptômes généraux similaires à ceux des infections hyperparasitémiques à *P. falciparum* (25, 35), et administrer possiblement un traitement parentéral par l'artésunate.

Auto-traitement en cas de paludisme présumé

L'auto-traitement est une mesure salvatrice à prendre dans un délai de 24 heures pendant qu'on tente d'obtenir l'aide d'un médecin. Les personnes qui se rendent dans une région présentant un risque élevé (p. ex. en Afrique subsaharienne où surviennent 90 % de tous les cas de morbidité et de mortalité associés au paludisme) ne devraient pas compter uniquement sur l'auto-traitement (9, 21, 23, 25). Les signes et symptômes du paludisme ne sont pas particuliers, et il est impossible de poser un diagnostic définitif de paludisme en l'absence d'une analyse de laboratoire (10, 37, 38).

Les voyageurs exposés à un risque de paludisme qui ne peuvent pas consulter un médecin dans les 24 heures afin de recevoir un traitement antipaludéen adéquat devraient apporter des médicaments efficaces pour l'auto-traitement du paludisme présumé.

- Dans les régions où le paludisme est sensible à la chloroquine, il convient d'amorcer l'auto-traitement à la chloroquine, puis continuer ou amorcer une prophylaxie à la chloroquine (9-11).
- Dans les régions où *P. falciparum* est résistante à la chloroquine ou à la chloroquine et à la méfloquine, l'auto-traitement devrait consister en l'administration d'un médicament différent de celui utilisé en tant qu'agent chimioprophylactique. Idéalement, ce médicament devrait avoir été acheté dans un pays où les normes de contrôle de la qualité sont rigoureuses afin de réduire au minimum le risque d'utiliser un produit contrefait. On choisira l'une des options suivantes :
 - atovaquone/proguanil
 - quinine et doxycycline orales (10-11, 13)
 - artéméter/luméfantrine

Antipaludéens contre-indiqués

Un certain nombre d'antipaludéens sont *contre-indiqués* pour le traitement du paludisme (auto-traitement ou autre) :

- méfloquine;
- sulfadoxine/pyriméthamine (Fansidar);
- méfloquine/Fansidar;
- halofantrine;
- chloroquine/Fansidar.

Résumé

Le **Tableau 3** résume les principaux changements apportés aux lignes directrices de 2014.

Tableau 3 : Résumé des principaux ajouts et changements aux lignes directrices de 2014 concernant le diagnostic et le traitement du paludisme (4)

Ajouts
<ol style="list-style-type: none"> On a mis à jour les directives sur la prise en charge du paludisme grave pour inclure de nouveaux renseignements sur le recours à une transfusion d'échange (voir le chapitre 7). Une nouvelle fiche sur le paludisme peut être donnée aux voyageurs pour leur fournir des renseignements sur leur chimioprophylaxie antipaludéenne tout en leur rappelant de consulter un médecin en cas de fièvre après un voyage.
Changements
<ol style="list-style-type: none"> Le chapitre 8, « Médicaments pour la prévention et le traitement du paludisme », comprend des renseignements actualisés sur la posologie pour les enfants de l'atovaquone et du proguanil ainsi que des mises à jour générales au tableau 8.11 : Médicaments (nom générique et commercial) pour la prévention et le traitement du paludisme. On a aussi révisé les sous-sections portant sur l'artémisinine, la chloroquine ainsi que la quinine et la quinidine. On a modifié le taux de parasitémie utilisé pour définir les cas de paludisme grave hyperparasitémique; il est maintenant fixé entre $\geq 2\%$ et 5% chez les voyageurs non immuns.

Conclusion

La prise en charge du paludisme repose sur l'identification rapide de la maladie ainsi que sur l'identification de l'espèce de plasmodies et le dosage de la parasitémie. Toute personne atteinte de paludisme grave ou compliqué doit être hospitalisée. Le traitement du paludisme non compliqué vise à guérir l'infection et à prévenir la progression vers la maladie grave. Le traitement varie selon l'espèce de plasmodies en cause, la gravité du paludisme et la région où la maladie a été contractée.

Remerciements

Le CCMTMV tient à remercier Joanna Odrowaz et Elspeth Payne pour leur contribution à l'élaboration des sommaires et Manisha Kulkarni pour sa contribution à la déclaration.

Membres du CCMTMV : Boggild A., Brophy J., Bui Y. G., Crockett M., Ghesquiere W., Greenaway C., Henteleff A., Libman M., Teitelbaum P. et McCarthy A. (présidente).

Représentants chargés de la liaison : Hui C. (Société canadienne de pédiatrie) et Gershman M. (Centers for Disease Control and Prevention [É.-U.]).

Membres d'office : Marion D. (Centre des services de santé des Forces canadiennes, ministère de la Défense nationale), McDonald P. (Division des médicaments anti-infectieux, Santé Canada), Schofield S. (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale) et Tepper M. (Direction de la protection de la santé de la Force, ministère de la Défense nationale).

Membre émérite : Jeanes C. W. L.

Conflit d'intérêts

Il n'y a aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Financement

Ce travail a été appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada.

Références

- (1) McCarthy AE, Plourde P, Kuhn S et Bodie M. *Parenteral quinine for severe malaria: five year surveillance data from the Canadian Malaria Network*. 10th Conference of the International Society of Travel Medicine 2007; Abstract No. FC02.01.
- (2) Murphy GS et Oldfield EC, 3rd. Falciparum malaria. *Infect Dis Clin North Am*. Déc. 1996;10(4):747-775.
- (3) Sinclair D, Donegan S et Laloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 mars 2011;(3):CD005967. doi(3):CD005967.
- (4) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. *Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du Paludisme (Malaria)* (sous presse). Accès : www.publications.gc.ca
- (5) Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. Summary of recommendations for the prevention of malaria by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 40, n° 7, 2014.
- (6) Leslie T, Mayan I, Mohammed N, Erasmus P, Kolaczinski J, Whitty CJ et al. A randomised trial of an eight-week, once weekly primaquine regimen to prevent relapse of Plasmodium vivax in Northwest Frontier Province, Pakistan. *PLoS One*. Août 2008;3(8):e2861.
- (7) Organisation mondiale de la Santé. *Directives pour le traitement du paludisme*, deuxième édition. 2010.
- (8) Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW et Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. Mai 2002;34(9):1192-1198.
- (9) Schlagenhauf P et Petersen E. Standby emergency treatment of malaria in travelers: experience to date and new developments. *Expert Rev Anti Infect Ther*. Mai 2012;10(5):537-546.
- (10) Nothdurft HD, Jelinek T, Pechel SM, Hess F, Maiwald H, Marschang A et al. Stand-by treatment of suspected malaria in travellers. *Trop Med Parasitol*. Sept. 1995;46(3):161-163.
- (11) Schlagenhauf P et Steffen R. Stand-by treatment of malaria in travellers: a review. *J Trop Med Hyg*. Juin 1994;97(3):151-160.
- (12) Newton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendaal J, Prakongpan S et al. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet*. Juin 2001;357(9272):1948-1950.
- (13) Cockburn R, Newton PN, Agyarko EK, Akunyili D et White NJ. The global threat of counterfeit drugs: why industry and governments must communicate the dangers. *PLoS Med*. Avril 2005;2(4):e100.
- (14) Prasad K et Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000972.
- (15) Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg*. Juil. 1991;45(1):86-91.
- (16) Roll Back Malaria Department, WHO et UNICEF. *World Malaria Report*. 2005.
- (17) Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T et White NJ. Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr*. Déc. 1996;16(4):281-286.
- (18) Chen LH, Wilson ME et Schlagenhauf P. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA*. Mai 2007;297(20):2251-2263.
- (19) Mali S, Kachur SP et Arguin PM. Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Malaria surveillance – United States, 2010*. *MMWR Surveill Summ* Mars 2012;61(2):1-17.

- (20) Svenson JE, Gyorkos TW et MacLean JD. Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53(5):518-521.
- (21) Swales CA, Chiodini PL et Bannister BA, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. New guidelines on malaria prevention: a summary. *J Infect*. Févr. 2007;54(2):107-110.
- (22) Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, Mwerinde O et al. Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *BMJ*. Nov. 2004;329(7476):1212.
- (23) Quach C, Kain K, MacPherson D, Mendelson J et MacLean J. Malaria deaths in Canadian travellers. *Can Commun Dis Rep*. Mars 1999;25(6):50-53.
- (24) Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis*. Janv. 2008;46(2):165-171.
- (25) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *CDC Health Information for International Travel 2012*. New York: Oxford University Press; 2012.
- (26) Chen LH et Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA*. Nov. 2006;296(18):2234-2244.
- (27) Farcas GA, Soeller R, Zhong K, Zahirieh A et Kain KC. Real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection and characterization of chloroquine-resistant Plasmodium falciparum malaria in returned travelers. *Clin Infect Dis*. Mars 2006;42(5):622-627.
- (28) Hawkes M et Kain KC. Advances in malaria diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. Juin 2007;5(3):485-495.
- (29) Farcas GA, Zhong KJ, Mazzulli T et Kain KC. Evaluation of the RealArt Malaria LC real-time PCR assay for malaria diagnosis. *J Clin Microbiol*. Fév. 2004;42(2):636-638.
- (30) Agence de la santé publique du Canada. *Artésunate et quinine dans le traitement du paludisme : accès médical simplifié au Canada par l'entremise du Réseau canadien sur le paludisme*. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/quinine/index-fra.php> [consulté le 6 mars 2014].
- (31) Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N et White N. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 27 août-2 sept. 2005;366(9487):717-725.
- (32) Nieuwenhuis JA, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ, Tulleken JE et van der Werf TS. Automated erythrocytapheresis in severe falciparum malaria: a critical appraisal. *Acta Trop*. Juil. 2006;98(3):201-206.
- (33) Organisation mondiale de la Santé. *Voyages internationaux et santé*. Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la Santé; 2012.
- (34) Griffith KS, Lewis LS, Mali S et Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *JAMA*. Mai 2007;297(20):2264-2277.
- (35) White NJ. Plasmodium knowlesi: the fifth human malaria parasite. *Clin Infect Dis*. Janv. 2008;46(2):172-173.
- (36) Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. *Lancet*. Mars 2004;363(9414):1017-1024.
- (37) Schlagenhauf P, Steffen R, Tschopp A, Van Damme P, Mittelholzer ML, Leuenberger H et al. Behavioural aspects of travellers in their use of malaria presumptive treatment. *Bull World Health Organ* 1995;73(2):215-221.
- (38) Organisation mondiale de la Santé. *Comité OMS d'experts du paludisme : vingtième rapport*. Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la Santé; 2000. Rapport n° 892.